

## 参考例 127

4- (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) ピペリジン

白色粉末、収率 99%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.45-1.60 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.19 (1H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

## 10 参考例 128

4- (4-フェニルベンジルオキシ) ピペリジン

白色粉末、収率 16%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.45-1.60 (2H, m), 1.72 (1H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.25-7.60 (9H, m).

## 参考例 129

(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - (4-トリフルオロメトキシフェニ

## 20 ル) アミンの製造

- 1-ブromo-4-トリフルオロメトキシベンゼン (2.0 g、8.3 ミリモル)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (1.73 g、9.13 ミリモル)、酢酸パラジウム (37 mg、0.17 ミリモル)、(R) - (+) - BINAP (155 mg、0.25 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.2 g、11.6 ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (30 ml) 中にて 5 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により

精製し、黒色油状物質の(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン(3.0g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39-1.55 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.52-3.59 (1H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.22-7.33 (5H, m)。

#### 参考例130

- 10 ピペリジン-4-イル-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミンの製造  
(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン(3.0g、8.3ミリモル)をエタノール(30ml)に溶解し、10%パラジウム/炭素を触媒量加え、水素雰囲気下20時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製し、無色固体のピペリジン-4-イル-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン(2.02g、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24-1.39 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.24-3.41 (1H, m), 3.59 (1H, br), 6.50-6.58 (2H, m), 6.99-7.03 (2H, m)。

#### 参考例131

- 4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造  
p-ブロモクロロベンゼン(1.91g、9.99ミリモル)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.0g、9.99ミリモル)、酢酸パラジウム(45mg、0.2ミリモル)、(R)-(+)-BINAP(187mg、0.3ミリモル)及びtert-ブトキシナトリウム(1.

35 g、14.0ミリモル)を窒素雰囲気下トルエン(20ml)中にて1時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製し、黄色粉末の4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.67g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21-1.54 (2H, m) 1.46 (9H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.37 (1H, br), 3.51 (1H, br), 4.01-4.07 (2H, m), 6.48-6.54 (2H, m), 7.07-7.14 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例131と同様にして、参考例132~参考例133の化合物を製造した。

#### 15 参考例132

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

黄色粉末、収率93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21-1.58 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.47 (1H, br), 3.88 (1H, bs), 4.03-4.09 (1H, m), 6.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

#### 参考例133

25 4-(4-シアノフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

黄色粉末、収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26-1.54 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.99-2.05

(2H, m), 2.87–2.99 (2H, m), 3.41–3.53 (1H, br), 4.02–4.14 (3H, m), 6.52–6.58 (2H, m), 7.39–7.45 (2H, m)。

#### 参考例134

#### 5 4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジンの製造

参考例131で製造した4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.67g、8.59ミリモル)を塩化メチレン(20ml)に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸(15ml)を滴下して加え、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリとし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、微黄色粉末の4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン(1.76g、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1.22–1.38 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.65–2.76 (2H, m), 3.08–3.16 (2H, m), 3.25–3.38 (1H, m), 3.50–3.54 (1H, m), 6.48–6.55 (2H, m), 7.06–7.26 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例134と同様にして、参考例135～136の化合物を製造した。

#### 参考例135

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン  
黄色粉末、収率97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 1.26–1.42 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 3.09–3.17 (2H, m), 3.34–3.46 (1H, m), 3.86–3.90 (1H, m), 6.59 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )。

#### 参考例136



4- (4-シアノフェニルアミノ) ピペリジン

黄色粉末、収率98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 27-1. 45 (2H, m), 2. 02-2. 07 (2H, m), 2. 67  
5 -2. 78 (2H, m), 3. 09-3. 17 (2H, m), 3. 34-3. 4  
6 (1H, m), 4. 09-4. 13 (1H, m), 6. 51-6. 57 (2H,  
m), 7. 38-7. 44 (2H, m)。

参考例137

4- (トルエン-4-スルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert  
10 -ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.  
22 g、10. 0ミリモル) をアセトニトリル (40 ml) に溶解し、この溶液  
にトリエチルアミン (2. 74 ml、19. 7ミリモル) 及びN, N, N',  
N'-テトラメチル-1, 6-ジアミノヘキサン (0. 57 ml、2. 64ミリ  
15 モル) を加えて氷冷した。この混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド (2.  
75 g、14. 4ミリモル) を加え、室温まで昇温しつつ終夜撹拌した。反応液  
を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸  
マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/  
20 1) により精製し、淡黄色粉末の4- (トルエン-4-スルホニルオキシ) ピペ  
リジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4. 16 g、収率89%)  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 44 (9H, s), 1. 64-1. 82 (4H, m), 2. 44 (3H,  
25 s), 3. 19-3. 30 (2H, m), 3. 54-3. 64 (2H, m), 4.  
63-4. 72 (1H, m), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 78-7.  
82 (2H, m)。

参考例138

4- (4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル) ピペリジン-1-カル

ボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

4- (トリフルオロメトキシ) チオフェノール (2.0 g、10.3 ミリモ  
ル) を THF (30 ml) に溶解して氷冷した。水素化ナトリウム (453 mg、  
11.3 ミリモル) を加え 30 分撹拌した後、参考例 137 で製造した 4- (ト  
ルエン-4-スルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル  
エステル (3.66 g、10.3 ミリモル) を加えて 30 分間室温で撹拌し、そ  
の後 1 時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相  
を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過して、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣を  
シリカゲルカラムクログラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) に  
よ  
り精製した。無色油状物質の 4- (4-トリフルオロメトキシフェニルスルファ  
ニル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.12 g、収  
率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 1.46-1.60 (2H, m), 1.87-1.95  
(2H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.14-3.23 (1H,  
m), 3.94-4.00 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.  
40-7.47 (2H, m)。

## 参考例 139

4- (4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル) ピペリジンの製造

参考例 138 で製造した 4- (4-トリフルオロメトキシフェニルスルファ  
ニル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、参考例 13  
4 と同様にして、無色油状物質の 4- (4-トリフルオロメトキシフェニルスル  
ファニル) ピペリジン (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43-1.59 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.59  
-2.70 (2H, m), 3.06-3.20 (3H, m), 7.12-7.1  
6 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m)。

## 参考例 140

4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-カルボン酸

## tert-ブチルエステルの製造

トリフェニルー（4-トリフルオロメトキシベンジル）ホスホニウムブロミド（2.0 g、3.87ミリモル）をDMSOに溶解し、水素化ナトリウム（168 mg、4.2ミリモル）を加え30分間撹拌した。4-オキソピペリジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（700 mg、3.51ミリモル）を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=100/1）により精製し、白色固体を得た。

- 10 この白色固体をメタノールに溶解し、10% Pd-Cを触媒量加え、水素雰囲気下、室温にて3時間撹拌した。反応液を濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮することにより無色油状物質の4-（4-トリフルオロメトキシベンジル）ピペリジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.28 g、収率60%）を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.06–1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57–1.70 (3H, m), 2.52–2.69 (4H, m), 4.08 (2H, br), 7.09–7.17 (4H, m)。

## 参考例141

- 20 4-（4-トリフルオロメトキシベンジル）ピペリジンの製造

参考例140で製造した4-（4-トリフルオロメトキシベンジル）ピペリジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、参考例134と同様にして、4-（4-トリフルオロメトキシベンジル）ピペリジンを製造した。

無色固体、収率99%

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.06–1.22 (2H, m), 1.50 (1H, s), 1.53–1.68 (3H, m), 2.48–2.60 (4H, m), 3.02–3.08 (2H, m), 7.09–7.17 (4H, m)。

## 参考例142

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン) ピペリジンの製造

トリフェニル (4-トリフルオロメトキシベンジル) ホスホニウムブロミド (21.6 g、41.75ミリモル) をDMSOに溶解し、水素化ナトリウム (1.82 g、45.52ミリモル) を加え、30分間攪拌した。1-ベンジル-4-ピペリドン (7.18 g、37.96ミリモル) を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) により精製し、黄色油状物質の1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン) ピペリジン (9.75 g、収率74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.36–2.55 (8H, m), 3.53 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.11–7.34 (9H, m)。

15 対応する出発原料を用い、参考例142と同様にして、参考例143の化合物を製造した。

参考例143

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデン) ピペリジン  
黄色油状物、収率52%

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.38–2.57 (8H, m), 3.53 (2H, s), 6.28 (1H, m), 7.24–7.56 (9H, m)。

参考例144

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジンの製造 (参考例141の化合物の別途合成法)

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン) ピペリジン (9.7 g、27.92ミリモル) をエタノール (100 ml) に溶解し、6規定塩酸 (9.3 ml) を加え氷冷した。10%パラジウム/炭素 (970 mg) を加え水素雰囲気下、50℃にて5時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、得

られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣に水、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮して無色固体の4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン(6.77g、収率94%)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06–1.22 (2H, m), 1.50 (1H, s), 1.53–1.68 (3H, m), 2.48–2.60 (4H, m), 3.02–3.08 (2H, m), 7.09–7.17 (4H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例144と同様にして、参考例145及び参考

10 例146の化合物を製造した。

参考例145

4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペリジン

白色固体、収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1.06–1.29 (2H, m), 1.50–1.69 (4H, m), 2.48–2.60 (4H, m), 3.02–3.09 (2H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.51–7.54 (2H, m)。

参考例146

4-(4-クロルベンジル)ピペリジン

20 白色固体、収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07–1.21 (2H, m), 1.53–1.82 (4H, m), 2.47–2.59 (4H, m), 3.02–3.08 (2H, m), 7.04–7.08 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m)。

25 参考例147

1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミドの製造

1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩(21g、82.3ミリモル)をクロロホルムに懸濁し、室温下DMF(1ml)及び塩化チオニル(30

m l) を加え、2 時間加熱還流した。これを減圧下濃縮し、酸クロリドを調整した。

別の容器にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (12 g、0.12 モル) をアセトン (200 ml) - 水 (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (34.5 g、246.9 ミリモル) を加え、氷冷下撹拌した。そこへ先の酸クロリドのアセトン溶液 (120 ml) を滴下して加え、室温で2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮することにより茶色油状物質の1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミド (16.8 g、収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.65-1.92 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.20-7.32 (5 H, m)。

#### 参考例148

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジンの製造  
1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (5.3 g、22.0 ミリモル) を窒素雰囲気下、乾燥THF (70 ml) に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却し撹拌した。 $n$ -ブチルリチウム (1.6M) ヘキサン溶液 (15 ml、24.0 ミリモル) を滴下して加え、 $-30^\circ\text{C}$  まで昇温しつつ1 時間撹拌した。再び $-60^\circ\text{C}$  に冷却し、参考例147で製造した1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミド (4.1 g、15.6 ミリモル) のTHF (10 ml) 溶液を滴下して加え、同温で1 時間、 $0^\circ\text{C}$  で3 時間撹拌した。反応液を氷-飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製し、淡黄色油状物質の1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン (4.8 g、収率85

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 80–1. 89 (4H, m) , 2. 04–2. 18 (2H, m) , 2. 94  
–3. 01 (2H, m) , 3. 15–3. 24 (1H, m) , 3. 55 (2H,  
5 s) , 7. 19–7. 34 (7H, m) , 7. 95–8. 01 (2H, m) 。

対応する出発原料を用い、参考例148と同様にして、参考例149の化合物を製造した。

#### 参考例149

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン

10 淡黄色油状物、収率66%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 78–1. 89 (4H, m) , 2. 09–2. 19 (2H, m) , 2. 94  
–3. 02 (2H, m) , 3. 16–3. 29 (1H, m) , 3. 55 (2H,  
m) , 7. 26–7. 34 (5H, m) , 7. 70–7. 74 (2H, m) , 8.  
15 00–8. 04 (2H, m) 。

#### 参考例150

4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル) ピペリジンの製造

参考例148で製造した1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベン  
ゾイル) ピペリジン (4. 8 g、13. 22ミリモル) を塩化メチレン (60  
20 ml) に溶解し氷冷した。クロロギ酸1-クロロエチル (2. 9 ml、26. 4  
ミリモル) を滴下して加え同温にて30分攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し  
て残渣にメタノール (100 ml) を加え、15分加熱還流した。反応液に水を  
加え30分攪拌して、水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出  
した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得  
25 られた濾液を減圧下にて濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、淡橙色固体の4-(4-  
トリフルオロメトキシベンゾイル) ピペリジン (1. 3 g、収率36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 57–1. 88 (5H, m) , 2. 71–2. 81 (2H, m) , 3. 15

− 3. 23 (2H, m), 3. 29−3. 42 (1H, m), 7. 27−7. 28 (2H, m), 7. 95−8. 05 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例150と同様にして、参考例151及び参考例152の化合物を製造した。

5 参考例151

4−(4−トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン

白色固体、収率68%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 61−1. 76 (3H, m), 1. 82−1. 89 (2H, m), 2. 72  
10 −2. 83 (2H, m), 3. 16−3. 24 (2H, m), 3. 32−3. 44 (1H, m), 7. 72−7. 76 (2H, m), 8. 01−8. 05 (2H, m)。

参考例152

4−(4−クロルベンゾイル) ピペリジン

15 白色固体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 60−1. 84 (5H, m), 2. 72−2. 83 (2H, m), 3. 16  
−3. 24 (2H, m), 3. 30−3. 40 (1H, m), 7. 41−7. 47 (2H, m), 7. 85−7. 91 (2H, m)。

20 参考例153

N−{2−[4−(4−トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン−1−イル]  
エチル} フタルイミドの製造

1−(4−トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (5. 2 g、22. 59  
ミリモル)、N−(2−プロモエチル) フタルイミド (5. 22 g、20. 5  
25 3ミリモル) 及び炭酸カリウム (3. 36 g、24. 28ミリモル) をDMF

(30 ml) 中100℃で2時間攪拌した。反応液を冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=50/1) により分離精製し、得られ



た結晶をメタノールにより洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末のN-  
 {2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}  
 フタルイミド (4.85 g、収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 2.64-2.72 (6H, m), 3.18-3.23 (4H, m), 3.86  
 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.  
 45 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.70-7.75 (2H, m), 7.8  
 1-7.86 (2H, m)。

#### 参考例154

- 10 2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル  
 アミンの製造

- 参考例153で製造したN-{2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]エチル}フタルイミド (4 g、9.92ミリモル)  
 をエタノール (30 ml) に懸濁し、ヒドラジン1水和物 (0.53 ml、10.  
 15 91ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を冷却して析出物を濾取し  
 た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=  
 100/1) により分離精製して、白色結晶の2-[4-(4-トリフルオロメ  
 チルフェニル)ピペラジン-1-イル]エチルアミン (2.87 g、収率100  
 %) を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (2H, bs), 2.49 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.59-  
 2.63 (4H, m), 2.84 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.26-3.  
 31 (4H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H,  
 d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

- 25 参考例155

N-{2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]  
 エチル}ホルムアミドの製造

参考例154で製造した2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペ  
 ラジン-1-イル]エチルアミン (906 mg、3.32ミリモル) をギ酸エチ

ル (10 ml) 中、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製して、白色粉末の N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} ホルムアミド (942 mg、収率 94%)

5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 53-2. 65 (6H, m), 3. 26-3. 31 (4H, m), 3. 42-3. 49 (2H, m), 6. 05 (1H, bs), 6. 92 (2H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 49 (2H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 8. 21 (1H, s)。

#### 10 参考例 156

N-メチルー {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} アミンの製造

水素化リチウムアルミニウム (237 mg、6. 25 ミリモル) を THF (20 ml) に懸濁し、氷冷下撹拌した。そこへ参考例 155 で製造した N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} ホルムアミド (942 mg、3. 13 ミリモル) の THF (10 ml) 溶液を滴下して加え、室温で 2 時間撹拌後、2 時間加熱還流した。反応液を冷却して水、15% 水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加え反応を終了させた。硫酸ナトリウムを加え激しく撹拌して、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮して、黄色油状物質  
15 の N-メチルー {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} アミン (900 mg、収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 47 (3H, s), 2. 52-2. 74 (8H, m), 3. 26-3. 30 (4H, m), 3. 71-3. 77 (1H, m), 6. 91 (2H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 47 (2H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ )。  
25

#### 参考例 157

4- (2-メチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4- (2-クロロエチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエス

テル (3.13 g、12.58 ミリモル) をメタノール (20 ml) に溶解し、40%メチルアミンメタノール溶液 (30 ml) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで希釈して飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物質の4-(2-メチルアミノエチル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.0 g、収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, m), 1.66 (1H, s), 2.36–2.41 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.46–2.53 (2H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 3.40–3.44 (4H, m)。

#### 参考例158

N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フタルイミドの製造

N-(2-ヒドロキシエチル)フタルイミド (3.59 g、18.75 ミリモル)、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (3.04 g、18.75 ミリモル)、アゾジカルボン酸ジエチル (4.37 ml、28.13 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (7.38 g、28.13 ミリモル) をTHF (50 ml) に溶解して室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクログラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製した。白色結晶のN-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フタルイミド (4.05 g、収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.11–4.16 (2H, m), 4.25–4.30 (2H, m), 6.92–6.96 (2H, m), 7.48–7.52 (2H, m), 7.72–7.77 (2H, m), 7.83–7.89 (2H, m)。

#### 25 参考例159

2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミンの製造

参考例158で製造したN-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]フタルイミドを用い、参考例154と同様にして、2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミンを得た。

無色油状物、収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (2H, s), 3.11 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.54  
5 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

#### 参考例 160

N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ホルムアミドの製造

参考例 159 で製造した 2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルア  
ミン (1.38 g、6.72 ミリモル) をギ酸エチル (10 ml) 中、5 時間加  
10 熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製して、白色粉末の N  
-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ホルムアミド (1.5  
1 g、収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 3.72-3.78 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 6.02  
(1H, bs), 6.96 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  
 $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, s)。

#### 参考例 161

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミン  
20 の製造

参考例 160 で製造した N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エ  
チル]ホルムアミド (2.02 g、8.66 ミリモル) を THF (20 ml) に  
溶解した。氷冷下ボラン-THF 錯体 1M 溶液 (21.7 ml、21.7 ミリモ  
ル) を滴下して加え、終夜攪拌した。反応液を冷却して水、6N 塩酸を加え 20  
25 分攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性として塩化メチレンで抽出し  
た。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノ  
ール=200/1) により分離精製することにより、白色粉末の N-メチル-N  
-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミン (1.05 g、

収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.68 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.05–3.28 (2H, m), 4.06 (1H, br), 4.10–4.18 (1H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

#### 参考例162

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]アミンの製造

- 10 1-(2-ブロモエトキシ)-4-トリフルオロメトキシベンゼン(2.2g、7.72ミリモル)をメタノール(20ml)に溶解し、40%メチルアミンメタノール溶液(20ml)を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで希釈して飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物質のN-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]アミン(1.44g、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.54 (1H, s), 2.51 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.85–6.92 (2H, m), 7.10–7.17 (2H, m)。

#### 参考例163

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミンの製造

- 1-(2-ブロモエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、  
25 参考例162と同様にして、N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミンを製造した。

白色粉末、収率82%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.68 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.02–3.28 (2H, m), 3.

9.2-4.18 (2H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)。

#### 参考例164

N, N'-ジメチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-エチ

#### 5 レンジアミンの製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド (3.0 g、13.3ミリモル)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (9.4 g、0.11モル)、酢酸パラジウム (60 mg、0.27ミリモル)、BINAP (250 mg、0.40ミリモル) 及びtert-ブトキシナトリウム (1.80 g、18.7ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (20 ml) 中にて3時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製し、淡黄色油状物質のN, N'-ジメチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-エチレンジアミン (650 mg、収率21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.53 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.02 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)。

#### 参考例165

N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

p-ブロモクロロベンゼン (3.13 g、16.3ミリモル)、(ピペリジン-4-イル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル (3.5 g、10.8ミリモル)、酢酸パラジウム (73 mg、0.33ミリモル)、(S)-(-)-BINAP (305 mg、0.49ミリモル) 及びtert-ブトキシナトリウム (2.2 g、22.9ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (30 ml) 中にて3時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え、攪拌して沈

殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）により精製し、黄色粉末のN-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

5 (4.7 g、収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.64-3.71 (2H, m), 4.08 (1H, br), 6.81-6.87 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m)。

10

対応する出発原料を用い、参考例165と同様にして、参考例166～参考例168の化合物を製造した。

#### 参考例166

15 N-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

収率88%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.72-1.91 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.79-2.85 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 4.10 (1H, br), 6.86-6.93 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m)。

20

#### 参考例167

25 N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

収率91%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.72-1.87 (4H, m), 2.74 (3H, s), 2.82-2.94 (2H, m), 3.83-3.89 (2H, m), 4.

1 2 (1H, br), 6.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

#### 参考例168

N-[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバ

#### 5 ミン酸tert-ブチルエステルの製造

収率73%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.69-1.77 (4H, m), 2.73 (3H, s), 2.87-3.00 (2H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.  
10 16 (1H, br), 6.84-6.89 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m)。

#### 参考例169

N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン  
の製造

15 参考例165で製造したN-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(4.71g、14.5ミリモル)を塩化メチレン(30ml)に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸(20ml)を滴下して加え、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチ  
20 レンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、薄茶色粉末のN-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン(3.1g、収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 0.99 (1H, s), 1.38-1.54 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.71-2.82 (2H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例169と同様にして、参考例170～参考例



172の化合物を製造した。

参考例170

N-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

5 薄茶色粉末、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (1H, s), 1.39-1.55 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.73-2.84 (2H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m)。

参考例171

N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

薄茶色粉末、収率100%

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (1H, s), 1.36-1.52 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.62 (1H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

20 参考例172

N-[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

薄茶色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (1H, s), 1.34-1.49 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m)。

参考例173

N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸ベンジルエステルの製造

2-メタリルアミン塩酸塩 (21.52 g、0.2 モル) を水 (200 ml) に溶解し、クロロギ酸ベンジル (37.53 g、0.22 モル) を加え氷冷した。炭酸ナトリウム (46.63 g、0.44 モル) を少しずつ加え、3 時間室温で攪拌した。塩化メチレンにより 2 回抽出後、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1) により精製し、無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸ベンジルエステル (41.58 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.74 (3H, s), 3.75 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 4.69–4.94 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.26–7.39 (5H, m)。

参考例 174

N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステルの製造

15 4-クロロベンジルアルコール (3.00 g、21.0 ミリモル) 及びトリホスゲン (3.12 g、10.5 ミリモル) をトルエン (15 ml) に溶解し、氷冷下 N-エチルジイソプロピルエチルアミン (3.6 ml、21.0 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した。塩化メチレンと水を加え抽出し、有機相を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣に水 (40 ml)、2-メタリルアミン塩酸塩 (2.49 g、23.1 ミリモル) を加え、氷冷下炭酸ナトリウム (5.15 g、48.6 ミリモル) を加え 15 分攪拌した。塩化メチレンを加えて抽出し、有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) により精製し、  
25 無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル (4.06 g、収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.74 (3H, s), 3.74 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 4.73–4.91 (2H, m), 5.08 (2H, s), 7.26–7.41 (4H, m)。

## 参考例 175

N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

4-フルオロベンジルアルコール (3.00 g、23.8ミリモル) を THF  
5 (60 ml) に溶解し、氷冷下 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.05 g、25.0ミリモル) を加え 30分攪拌した。2-メタリルアミン塩酸塩 (2.81 g、26.2ミリモル)、トリエチルアミン (3.98 g、28.5ミリモル) を加え、氷冷下 2時間攪拌した。減圧濃縮後、塩化メチレンと水を加えて抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃  
10 縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル (4.69 g、収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.73 (3H, s), 3.74 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.55-4.  
15 95 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.95-7.14 (2H, m),  
7.27-7.41 (2H, m)。

## 参考例 176

3-メトキシメトキシ-2-メチル-1-プロペンの製造

2-メチル-2-プロペン-1-オール (50 g、693ミリモル) の THF  
20 (500 ml) 溶液に氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル (105 ml、1386ミリモル) と N-エチルジイソプロピルアミン (265 ml、1525ミリモル) を加え、室温で 2時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃  
25 縮して、無色液体の 3-メトキシメトキシ-2-メチル-1-プロペン (9.7 g、収率 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.76 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.6  
5 (2H, s), 4.85-4.94 (1H, m), 4.98-5.06 (1H,

m)。

#### 参考例 177

#### 2-メトキシメトキシメチルー2-メチルオキシランの製造

参考例 176 で製造した 3-メトキシメトキシ-2-メチルー1-プロペン

- 5 (9.7 g、84 ミリモル) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (22.7 g、92 ミリモル) を氷冷攪拌下、少量ずつ加え、室温下 6 時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム (14.1 g、168 ミリモル)、水及び塩化メチレンを加え、攪拌した。分液し、炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
- 10 後、減圧濃縮して、緑色液体の 2-メトキシメトキシメチルー2-メチルオキシラン (6.8 g、収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.40 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.38 (3H, s), 3.53 (1H, d,  $J=$
- 15 11.1 Hz), 3.62 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 4.65 (2H, s)。

#### 参考例 178

#### 4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

- 20 ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.5 g、8.05 ミリモル) の DMF (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.45 g、10.47 ミリモル) 及び 4-クロロベンジルクロリド (1.82 g、8.86 ミリモル) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
- 25 ィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色液体の 4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.50 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3.42 (4

H, t,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, s), 7.23–7.31 (4H, m)。

参考例 179

1 – (4-クロロベンジル) ピペラジンの製造

- 5 参考例 178 で製造した 4 – (4-クロロベンジル) ピペラジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステル (2.50 g、8.05 ミリモル) の塩化メチレン (16 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に苛性ソーダ水溶液を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮し、無色液体の 1 – (4-クロロベンジル) ピペラジン (1.70 g、定量的) を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.55–2.74 (4H, m), 3.57–3.76 (6H, m), 7.35–7.45 (4H, m), 8.55–8.88 (1H, br)。

参考例 180

- 15 1 – (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジンの製造

4 – (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステルを用い、参考例 179 と同様にして、1 – (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジンを製造した。

収率 100%

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.72 (4H, t,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ ), 3.16–3.26 (4H, m), 3.62 (2H, s), 7.44 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )。

参考例 181

- 25 1 – (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジンの製造

4 – (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステルを用い、参考例 179 と同様にして、1 – (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジンを製造した。

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 70 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3. 19 (4H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3. 56 (2H, s), 7. 17 (2H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7. 33 (2H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ )。

#### 5 参考例182

4- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] フェノールの製造

- 4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン (3 g、16. 8ミリモル) 及び  
4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (3. 36 g、17. 7ミリモル)  
10 をメタノール (60 ml) 及び塩化メチレン (15 ml) に溶解した。この溶液  
に、氷冷下、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1. 59 g、25. 3ミリモ  
ル) 及び酢酸 (1. 6 ml) を加え、室温まで昇温させ2時間攪拌した。飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え、攪拌し、塩化メチレンで抽出  
した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得  
15 られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、白色粉末結晶の  
4- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] フェ  
ノール (3. 36 g、収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 20 2. 59-2. 64 (4H, m), 3. 05-3. 10 (4H, m), 3. 56  
(2H, s), 4. 90-5. 40 (1H, br), 6. 69-6. 75 (2H,  
m), 6. 79-6. 85 (2H, m), 7. 16 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),  
7. 37 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

#### 参考例183

- 25 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリ  
フルオロメトキシフェニル) ピペラジンの製造

1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (4. 4 g、17. 8  
ミリモル)、2- (4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (4. 6 g、1  
7. 8ミリモル)、酢酸パラジウム (159 mg、0. 71ミリモル)、BIN

AP (666 mg、1.07ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (2.2 g、23.1ミリモル) を窒素雰囲気下、トルエン (40 ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末の1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (2.7 g、収率35%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54–2.05 (6H, m), 3.21–3.34 (8H, m), 3.55–3.64 (1H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 5.31–5.34 (1H, m), 6.90–7.03 (6H, m), 7.11–7.16 (2H, m)。

15 本化合物は、参考例185の方法でも製造した。

#### 参考例184

1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル] ピペラジンの製造

2-(4-プロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (7.8 g、30.3ミリ  
20 モル)、ピペラジン (15.7 g、180ミリモル)、酢酸パラジウム (136 mg、0.61ミリモル)、BINAP (567 mg、0.91ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (3.8 g、39.4ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (50 ml) 中にて2時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。  
25 得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、淡灰色粉末の1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル] ピペラジン (6.8 g、収率85%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 57–2. 04 (6H, m), 3. 00–3. 06 (8H, m), 3. 53–3. 66 (1H, m), 3. 89–3. 99 (1H, m), 5. 29–5. 32 (1H, m), 6. 84–6. 90 (2H, m), 6. 95–7. 02 (2H, m)。

#### 参考例 185

1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジンの製造 (参考例 183 の化合物の別途合成法)

- 10 参考例 184 で製造した 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジン (2. 1 g、8. 05 ミリモル)、4-トリフルオロメトキシ-1-ブロモベンゼン (1. 9 g、8. 05 ミリモル)、酢酸パラジウム (72 mg、0. 32 ミリモル)、BINAP (300 mg、0. 48 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1. 0 g、10. 5 ミリモル) を窒素
- 15 雰囲気下トルエン (30 ml) 中にて 5 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末の 1- [4-
- 20 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (3. 1 g、収率 90%) を得た。

#### 参考例 186

4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] フェノールの製造

- 25 参考例 185 で製造した 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (2. 65 g、6. 27 ミリモル) をエタノール (50 ml) に懸濁し、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (473 mg、1. 88 ミリモル) を加え 70°C で 5 時間攪拌した。エタノールを減圧留去して残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリ



ウム水溶液を加え攪拌した。これを塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝１０／１）により精製し、白色粉末の４－〔４－（４－トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジン－１－イル〕フェノール（１．９５ｇ、収率９２％）を得た。

5 エノール（１．９５ｇ、収率９２％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

３．１９－３．２４（４Ｈ，ｍ），３．２９－３．３４（４Ｈ，ｍ），４．５０（１Ｈ，ｓ），６．７６－６．８０（２Ｈ，ｍ），６．８７－６．９７（４Ｈ，ｍ），７．１１－７．１５（２Ｈ，ｍ）。

10 対応する出発原料を用い、参考例１８６と同様にして、参考例１８７及び参考例１８８の化合物を製造した。

参考例１８７

４－〔４－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピペラジン－１－イル〕フェノール

15 白色粉末、収率８２％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

３．１８－３．２３（４Ｈ，ｍ），３．４１－３．４５（４Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｓ），６．７６－６．８２（２Ｈ，ｍ），６．８７－７．００（４Ｈ，ｍ），７．４８－７．５２（２Ｈ，ｍ）。

20 参考例１８８

４－〔４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イル〕フェノール

白色粉末、収率２３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

3. 18-3. 23 (4H, m), 3. 28-3. 32 (4H, m), 4. 45 (1H, s), 6. 77-6. 81 (2H, m), 6. 87-6. 92 (4H, m), 7. 21-7. 24 (2H, m)。

参考例１８９

４－（４－トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン－１－カルボン酸  
tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (56.5 g、0.28 モル)、4-トリフルオロメトキシフェノール (50 g、0.28 モル) 及びトリフェニルホスフィン (108 g、0.42 モル) を THF (500 ml) に溶解した。これを加熱還流下アゾジカルボン酸ジエチル (65 ml、0.42 モル) を滴下して加え、5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクログラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製し、無色オイルの 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (92 g、収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.47 (9H, s), 1.69–1.80 (2H, m), 1.85–1.96 (2H, m), 3.28–3.39 (2H, m), 3.64–3.75 (2H, m), 4.40–4.46 (1H, m), 6.85–6.92 (2H, m), 7.11–7.15 (2H, m)。

#### 参考例 190

#### 15 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジンの製造

参考例 189 で製造した 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (92 g、254.59 ミリモル) を塩化メチレン (100 ml) に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸 (200 ml) を滴下して加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (塩化メチレン/メタノール=5/1) により精製し、白色粉末の 4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン (55 g、収率 83%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.65–1.78 (2H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 2.73–2.83 (2H, m), 3.12–3.21 (2H, m), 4.32–4.38 (2H, m), 6.85–6.92 (2H, m), 7.10–7.15 (2H, m)。

## 参考例 191

1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジンの製造

参考例 190 で製造した 4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン (30.3 g、0.116 モル)、2- (4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (30 g、0.116 モル)、酢酸パラジウム (1.0 g、4.64 ミリモル)、BINAP (4.3 g、6.96 ミリモル) 及び炭酸セシウム (49 g、0.151 モル) を窒素雰囲気下トルエン (300 ml) 中にて 30 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、黄色粉末の 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン (32.6 g、収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.75 (3H, m), 1.81-2.20 (7H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 5.29-5.32 (1H, m), 6.89-7.01 (6H, m), 7.11-7.16 (2H, m)。

## 参考例 192

4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-イル] フェノールの製造

参考例 191 で製造した 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン (30.1 g、68.8 ミリモル) をエタノール (450 ml) に懸濁し、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (5.2 g、20.6 ミリモル) を加え、70°C で 24 時間攪拌した。エタノールを減圧留去して残渣に塩化メチレン及び飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。これを塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）により精製し、薄茶色粉末の4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノール（22.9 g、収率94%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.88-2.02 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.74 (1H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.85-6.94 (4H, m), 7.10-7.16 (2H, m)。

#### 参考例193

4-[2-クロロ-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.94 g、21.6ミリモル)、2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)テトラヒドロピラン (5.61 g、19.2モル)、酢酸パラジウム (86.4 mg、0.39ミリモル)、BINAP (172 mg、0.58ミリモル) 及び tert-ブトキシナトリウム (2.4 g、25.0ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (40 ml) 中にて2時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン／酢酸エチル＝20／1) により精製し、黄色油状物質の4-[2-クロロ-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.72 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.51-2.04 (6H, m), 2.88-2.93 (4H, m), 3.56-3.63 (5H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 5.31-5.34 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.

10-7. 13 (1H, m)。

#### 参考例194

4- (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸  
tert-ブチルエステルの製造

- 5 参考例193で製造した4- [2-クロロ-4- (テトラヒドロピラン-2-  
イルオキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル  
(4.73g、11.9ミリモル) をエタノール (50ml) に懸濁し、ピリジ  
ニウムp-トルエンスルホナートを触媒量加え70℃で1時間攪拌した。エタノ  
ールを減圧留去し、残渣に塩化メチレン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加  
10 え攪拌した。析出物を濾取後、減圧乾燥し、白色粉末の4- (2-クロロ-4-  
ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル  
(2.68g、収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.49 (9H, s), 2.87-2.91 (4H, m), 3.55-3.60  
15 (4H, m), 5.19 (1H, br), 6.68-6.74 (1H, m), 6.  
88-6.93 (2H, m)。

#### 参考例195

4- (4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチ  
ルエステルの製造

- 20 p-アセトキシ安息香酸 (11g、61.1ミリモル) を塩化メチレン (10  
0ml) に溶解し、DMF (3滴) 及び塩化チオニル (5.54ml、76.3  
ミリモル) を加え2時間加熱還流した。これを氷冷しピペラジン-1-カルボン  
酸tert-ブチルエステル (10.3g、55.5ミリモル) 及びピリジ  
(12ml、0.15モル) の塩化メチレン (100ml) 溶液を滴下して加え、  
25 2時間室温で攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し水、10%塩酸、飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) で分離精製し、白色固体  
の4- (4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブ

チルエステル (18.5 g、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.46 (8H, br), 7.12–7.18 (2H, m), 7.41–7.46 (2H, m)。

#### 5 参考例196

4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

参考例195で製造した4-(4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (18.5 g、53.1ミリモル) をメタノール (200ml) に溶解し、炭酸カリウム (370mg、2.65ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に5%塩酸及び塩化メチレンを加え激しく撹拌した。析出物を濾取して水、塩化メチレンで洗浄後、減圧乾燥して、白色粉末の4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (14.9 g、収率92%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 3.46 (4H, br), 3.60 (4H, br), 6.75–6.79 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m)。

#### 参考例197

1-ベンジル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール

#### 20 の製造

2-(4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (7.2 g、28ミリモル) をTHF (70ml) に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$ に冷却した。n-ブチルリチウム (1.53M) ヘキサン溶液 (20ml、30.8ミリモル) を滴下して加え、30分撹拌した。1-ベンジル-4-ピペリドン (5.3 g、28ミリモル) のTHF (20ml) 溶液を滴下して加え、 $0^\circ\text{C}$ まで昇温しつつ3時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で分離精製し、橙色油状物質の1-ベンジル-4-[4-(テトラヒ

ドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール (5.27 g、収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.52–2.21 (11H, m), 2.41–2.52 (2H, m), 2.7  
5 4–2.78 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.56–3.63 (1H,  
m), 3.83–3.96 (1H, m), 5.39–5.42 (1H, m), 6.  
98–7.04 (2H, m), 7.20–7.44 (7H, m)。

#### 参考例198

4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  
10 エステルの製造

参考例197で製造した1-ベンジル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール (1.67 g、4.55ミリ  
モル) をアセトニトリル (45 ml) に溶解し、 $-10^\circ\text{C}$  に冷却した。この冷却  
液にトリエチルシラン (2.9 ml、18.2ミリモル) 及び三フッ化ホウ素ジ  
15 エチルエーテル錯体 (1.1 ml、9.1ミリモル) を加え、室温で2日間攪拌  
した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、  
濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノール (50 ml) に  
溶解し、20%水酸化パラジウム/炭素を触媒量加え、水素雰囲気下室温で終夜  
攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に二炭酸ジ tert-ブチル (1.1  
20 ml、4.78ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=  
50/1) で分離精製し、白色固体の4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペリジ  
ン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.07 g、収率85%) を得  
た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41–1.63 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.73–1.80  
(2H, m), 2.50–2.62 (1H, m), 2.73–2.83 (2H,  
m), 4.19–4.24 (2H, m), 5.87 (1H, bs), 6.76–  
6.81 (2H, m), 7.02–7.08 (2H, m)。

## 参考例 199

4- [3- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.94 g、15.8ミリモル)、2- (3-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (3.69 g、14.4ミリモル)、酢酸パラジウム (64 mg、0.29ミリモル)、BINAP (285 mg、0.43ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.8 g、18.7ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (40 ml) 中にて2時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、無色油状物質の4- [3- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.3 g、収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.52-2.04 (6H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 3.53-3.64 (5H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 5.38-5.41 (1H, m), 6.53-6.63 (3H, m), 7.12-7.19 (1H, m)。

## 参考例 200

4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

参考例199で製造した4- [3- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.20 g、14.4ミリモル) をエタノール (100 ml) に懸濁し、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナートを触媒量加え、70℃で1.5時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。析出物を濾取後、減圧乾燥し、淡茶色粉末の4- (3-ヒドロキシフェニ



ル) ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.73 g、収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 3.09–3.14 (4H, m), 3.54–3.59  
5 (4H, m), 5.38 (1H, br), 6.33–6.41 (2H, m), 6.  
47–6.52 (1H, m), 7.08–7.15 (1H, m)。

#### 参考例 201

##### 3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒドの製造

ジャーナル オブ アメリカンケミカルソサイエティー、1957年 p. 32  
10 67 (J. Am. Chem. Soc., 3267, 1957) 記載の方法に従っ  
て、3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒドを製造した。即ち、イソバレル  
アルデヒド (100 ml、932 ミリモル)、37%ホルマリン (83.8 ml、  
1120 ミリモル) 及びジメチルアミン塩酸塩 (91.2 g、1120 ミリモ  
15 ル) を 70°C で 30 時間攪拌した。水蒸気蒸留し、留分を分液し、水相からジエ  
チルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮  
した。濃縮液を蒸留して、無色液体の 3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒ  
ド (65.5 g、収率 72%) を得た。

沸点 105–115°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.08 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.75–2.89 (1H, m), 5.  
95 (1H, s), 6.24 (1H, s), 9.53 (1H, s)。

#### 参考例 202

##### 3-メチル-2-メチレンブタン-1-オールの製造

参考例 201 で製造した 3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒド (65 g、  
25 668 ミリモル) の THF (30 ml) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム  
(14.15 g、373 ミリモル) の THF (1000 ml) の懸濁液に氷冷攪  
拌下、滴下し、更に自然昇温させて 2 時間攪拌した。氷冷下、水、15%水酸化  
ナトリウム水溶液、水を加え、濾過して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、  
無色液体の 3-メチル-2-メチレンブタン-1-オール (61.5 g、収率 9

3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.42 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.25–2.43 (1H, m), 4.13 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.84–4.93 (1H, m), 4.98–5.05 (1H, m)。

#### 参考例203

##### 2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテンの製造

参考例202で製造した3-メチル-2-メチレンブタン-1-オール (61.5 g、615ミリモル) のTHF (500 ml) 溶液に氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル (98 ml、1292ミリモル) 及びN-エチルジイソプロピルアミン (234 ml、1344ミリモル) を加え、室温で22時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。ジエチルエーテルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテン (89 g、定量的) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.25–2.41 (1H, m), 3.39 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.87–4.95 (1H, m), 5.00–5.05 (1H, m)。

#### 参考例204

##### 20 2-メチレンブチルアルデヒドの製造

ブチルアルデヒド (100 ml、1110ミリモル)、37%ホルマリン (99.8 ml、1330ミリモル) 及びジメチルアミン塩酸塩 (108.6 g、1330ミリモル) の混合物を70℃で23時間攪拌した。水蒸気蒸留し、留分を分液し、水相からジエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮液を蒸留して、無色液体の2-メチレンブチルアルデヒド (66.9 g、収率72%) を得た。

沸点70–93℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.08 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.27 (2H, q,  $J=7.5$

H z), 5.98 (1H, s), 6.25 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

#### 参考例 205

#### 2-メチレン-1-ブタノールの製造

参考例 204 で製造した 2-メチレンブチルアルデヒド (66.9 g、796  
5 ミリモル) を水素化リチウムアルミニウム (15.1 g、398 ミリモル) の THF (1000 ml) の懸濁液に氷冷撹拌下滴下し、同温度下で 1 時間撹拌した。水、15% 水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、濾過して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-メチレン-1-ブタノール (65.1 g、収率 95%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.44 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.13 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.82-4.93 (1H, m), 4.98-5.07 (1H, m)。

#### 参考例 206

#### 15 2-メトキシメトキシメチル-1-ブテンの製造

参考例 205 で製造した 2-メチレン-1-ブタノール (65.1 g、757  
ミリモル) の THF (750 ml) 溶液に氷冷撹拌下、クロロメチルメチルエー  
テル (103.4 ml、1363 ミリモル) 及び N-エチルジイソプロピルアミ  
ン (247.2 ml、1419 ミリモル) を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応  
20 混合液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-メトキシメトキシメチル-1-ブテン (98 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.09 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.38 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.64 (2H, s),  
25 4.86-4.95 (1H, m), 5.00-5.05 (1H, m)。

#### 参考例 207

4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジ  
ン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

- 1 — (2-クロロアセチル) ピペリジン-4-オン (5.17 g、29.4 ミリモル) をアセトニトリル (50 ml) に溶解した。この溶液にピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.48 g、29.4 ミリモル) 及び N-エチルジイソプロピルアミン (6.2 ml、35.3 ミリモル) を加え、2  
5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で精製して淡黄色固体の 4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸  
10 *tert*-ブチルエステル (6.49 g、収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.44–2.54 (8H, m), 3.28 (2H, s), 3.42–3.47 (4H, m), 3.85–3.90 (4H, m)。

#### 参考例208

- 15 酢酸4-メチル-4-ペンテニルエステルの製造

- メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (30 g、84 ミリモル) 及び THF (300 ml) の混合物に *tert*-ブトキシカリウム (9.4 g、84 ミリモル) を加え、室温下にて40分撹拌した。氷冷下にて酢酸4-オキソペンチルエステル (9.9 g、68.8 ミリモル) を THF (30 ml) に溶解した溶液を  
20 徐々に滴下し、室温下にて2時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルにより2回抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)、無色オイルの酢酸4-メチル-4-ペンテニルエステル (5.9 g、収率  
25 60.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.70–1.86 (5H, m), 2.00–2.14 (5H, m), 4.07 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, s), 4.74 (1H, s)。

#### 参考例209

4- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

- 水素化ナトリウム (0.37 g、9.32ミリモル) のDMSO (20 ml) 懸濁液に氷冷撹拌下、トリメチルスルホキシニウムヨード (1.96 g、8.91ミリモル) を加え、室温で30分間撹拌し、4- (2-オキソプロピル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.24 g、8.10ミリモル) のDMSO (10 ml) 溶液を加え、更に室温で1時間撹拌した。氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の4- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル (1.51 g、収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 2.27-2.63 (8H, m), 3.44-3.63 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.29-7.44 (5H, m)。

#### 参考例210

- 15 4- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ホモピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

- 水素化ナトリウム (4.3 g、109ミリモル) をDMSO (200 ml) に懸濁し、トリメチルスルホキシニウムヨード (22.95 g、104ミリモル) を徐々に加え、室温下にて2時間撹拌した。得られる混合物に、参考例10で製造した4- (2-オキソプロピル) ホモピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (24.3 g、94.8ミリモル) をDMSO (25 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて1時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (塩化メチレン/メタノール=100/1)、微黄色オイルの4- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ホモピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (15.38 g、収率60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.69-1.90 (2H,

m), 2.40–2.75 (8H, m), 3.36–3.55 (4H, m)。

参考例 211

4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

- 5 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (1.2 g、35ミリモル) を DMSO (120 ml) に懸濁し、トリメチルスルホキソニウムヨード (7.8 g、35ミリモル) を徐々に加え、室温下にて2時間攪拌した。得られる混合物に、4-(3-オキソブチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.1 g、23.8ミリモル) を DMSO (10 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて1.5時間攪拌後、50~60℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより3回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、微黄色オイルの4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.6 g、収率87%) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.66–1.85 (2H, m), 2.28–2.50 (6H, m), 2.55–2.66 (2H, m), 3.34–3.47 (4H, m)。

20 参考例 212

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンの製造

- ジメチルスルホキシド (30 ml) に水素化ナトリウム (484 mg、12.1ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホキソニウムヨード (2.5 g、11.6ミリモル) を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジーン-1-イル]プロパン-2-オン (3.4 g、11.9ミリモル) をジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解した溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグ
- 25

ネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝１００／１）により精製し、淡黄色粉末の１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－（４－トリフルオロメチルフェニル）ピペラジン（３．２ｇ、収率９８％）を得

5 た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 40 (3H, s), 2. 33 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2. 53–2. 73 (7H, m), 3. 26–3. 30 (4H, m), 6. 91 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 47 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

10 参考例 212 と同様にして、参考例 213～参考例 217 の化合物を製造した。

参考例 213

１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－（４－ビフェニル）ピペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 41 (3H, s), 2. 37 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 58–2. 76 (7H, m), 3. 23–3. 28 (4H, m), 6. 97–7. 01 (2H, m), 7. 24–7. 30 (1H, m), 7. 37–7. 43 (2H, m), 7. 49–7. 58 (4H, m)。

20 参考例 214

１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－（４－クロロフェニル）ピペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

25 1. 39 (3H, s), 2. 34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 54–2. 73 (7H, m), 3. 14–3. 18 (4H, m), 6. 81–6. 87 (2H, m), 7. 16–7. 22 (2H, m)。

参考例 215

１－（２－メチル－２－オキシラニルメチル）－４－（４－トリフルオロメトキ

シフェニル) ピペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 54–  
5 2. 73 (7H, m), 3. 16–3. 20 (4H, m), 6. 85–6. 92  
(2H, m), 7. 08–7. 13 (2H, m)。

参考例 216

1 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) – 4 – (ピリジン – 2 – イル) ピ  
ペラジン

10 淡黄色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 41 (3H, s), 2. 35 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 50–  
2. 69 (7H, m), 3. 48–3. 60 (4H, m), 6. 59–6. 66  
15 m), 7. 43–7. 50 (1H, m), 8. 17–8. 20 (1H,

参考例 217

1 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) – 4 – (ピリミジン – 2 – イル)  
ピペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 41 (3H, s), 2. 36 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 45–  
2. 64 (7H, m), 3. 81–3. 85 (4H, m), 6. 47 (1H, t,  
 $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8. 30 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )。

参考例 218

25 N – メチル – [1 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) ピペリジン – 4 –  
イル] カルバミン酸 tert – ブチルエステルの製造

ジメチルスルホキシド (20 ml) に水素化ナトリウム (372 mg、9. 3  
2 ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホソニウムヨージド  
(1. 96 g、8. 89 ミリモル) を少しずつ加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。



得られる混合物に、N-メチルー [1- (2-オキソプロピル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (2.3 g、8.5 ミリモル) をジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解した溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で

- 5 洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、淡黄色油状物質のN-メチルー [1- (2-メチルー2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (2.1 g、収率86%) を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.55-1.79 (5H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.30 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.49 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.59 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.88-3.06 (2H, m)。

- 15 参考例219

3- (2-メチルー2-オキシラニル) ピリジンの製造

3-アセチルピリジン (8 g、66.1 ミリモル) を用い、参考例218と同様にして、淡茶オイルの3- (2-メチルー2-オキシラニル) ピリジン (7 g、収率78.4%) を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.74 (3H, s), 2.82 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 3.02 (1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.21-7.33 (1H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.54 (1H, dd, 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)。

- 25 参考例220

1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

ジメチルスルホキシド (600 ml) に水素化ナトリウム (13.3 g、0.33 モル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホニウムヨード

(70 g、0.32モル)を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、4-オキソピペリジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (58 g、0.291モル)をゆっくり加え、55℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、  
 5 硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を*n*-ヘキサンで結晶化して白色粉末の1-オキサ-6-アザスピロ[2,5]オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (61.7 g、収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.40–1.53 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.72–1.85 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.37–3.48 (2H, m), 3.67–3.77 (2H, m)。

#### 参考例221

4-[2-(1-オキサ-6-アザスピロ[2,5]オクタン-6-イル)-2-オキソエチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造  
 15 ジメチルスルホキシド (50 ml) に水素化ナトリウム (385 mg、9.64ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホニウムヨード (2.02 g、9.20ミリモル) を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジーン-1-イル)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.85 g、  
 20 8.76ミリモル) のDMSO (10 ml) 溶液を加え、室温で2時間、55℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、白色固体の4-[2-(1-オキサ-6-アザスピロ[2,  
 25 5]オクタン-6-イル)-2-オキソエチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.97 g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45–1.54 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.78–1.93 (2H, m), 2.44–2.49 (4H, m), 2.62 (2H, s), 2.

7.3 (2H, s), 3.15–3.36 (2H, m), 3.42–3.47 (2H, m), 3.52–3.68 (1H, m), 3.77–3.88 (1H, m), 4.02–4.22 (2H, m)。

#### 参考例 222

- 5 6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタンの製造

ジメチルスルホキシド (30 ml) へ水素化ナトリウム (361 mg、9.02 mmol) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホソニウムヨード (2.00 g、9.02 mmol) を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、1-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-オン (2.00 g、8.2 mmol) の DMSO (10 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製し、淡黄色固体の 6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタン (1.51 g、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54–1.65 (2H, m), 1.91–2.04 (2H, m), 2.54–2.59 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.38–3.48 (1H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

#### 参考例 223

酢酸 3-(2-メチル-2-オキシラニル) プロピルエステルの製造

- 25 参考例 208 で製造した酢酸 4-メチル-4-ペンテニルエステル (5.9 g、41.5 mmol) 及び塩化メチレン (60 ml) の混合物に、氷冷下にて m-クロロ過安息香酸 (12.3 g、71.30 mmol) を徐々に加え、室温下にて 2 時間攪拌した。氷冷下にて飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、30 分攪拌後、分液した。水相をさらに塩化メチレンにより抽

出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、無色オイルの酢酸3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピルエステル(6.9g、定量的)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (3H, s), 1.56-1.79 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.56-2.70 (2H, m), 4.08 (2H, t,  $J=6.5$  Hz)。

参考例224

10 1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾールの製造

1-エチル-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾール(0.95g、5.71ミリモル)の塩化メチレン(20ml)溶液に氷冷攪拌下、マークロロ過安息香酸(1.97g、7.99ミリモル)を少量ずつ加え、更に室  
15 温で21時間攪拌した。反応混合液にチオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濾過して塩化メチレン相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール(1.2g、定量的)を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40 (3H, s), 1.55 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.00-2.16 (1H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.66 (2H, s), 2.78-2.98 (2H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.3$  Hz)。

対応する出発原料を用い、参考例224と同様にして、参考例225及び参考  
25 例226の化合物を製造した。

参考例225

1-フェニル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 32 (3H, s), 2. 01–2. 28 (2H, m), 2. 59 (2H, s), 2. 92–2. 99 (2H, m), 7. 43–7. 47 (2H, m), 7. 58–7. 63 (3H, m)。

5 参考例 226

1-(4-クロロフェニル)-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1. 33 (3H, s), 2. 00–2. 12 (1H, m), 2. 19–2. 31 (1H, m), 2. 60 (2H, s), 2. 90–2. 97 (2H, m), 7. 39–7. 45 (2H, m), 7. 56–7. 62 (2H, m)。

参考例 227

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 4-ジヒドロベンゾ [d]

15 [1, 3] オキサジン-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-プロペニル)-1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン (7. 09 g、34. 88 ミリモル) の塩化メチレン (150 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (13. 76 g、55. 81 ミリモル) を加え、室温で 24 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、濾過して塩化メチレン相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製し、微黄色液体の 1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 4-ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2-オン (5. 13 g、67%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 39 (3H, s), 2. 70 (1H, d,  $J=4. 4\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1H, d,  $J=4. 4\text{ Hz}$ ), 3. 79 (1H, d,  $J=15. 5\text{ Hz}$ ), 4. 51 (1H, d,  $J=15. 5\text{ Hz}$ ), 5. 23 (2H, s), 7. 04–7. 13 (2H, m), 7. 21–7. 27 (1H, m), 7. 29–7. 38 (1H,

m)。

参考例 228

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

- 5 3-(2-メチル-2-プロペニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.66 g、8.77ミリモル) 及び塩化メチレン (30 ml) の混合物に、氷冷下にてm-クロロ過安息香酸 (1.66 g、9.65ミリモル) を加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液を濾過し、濾液を20%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。濾過
- 10 後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン/n-ヘキサンにより処理し、析出晶を濾取することにより白色粉末の3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.78 g、収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.38 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 2.81 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.68 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.09-7.29 (4H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例228と同様にして、参考例229～参考例232の化合物を製造した。

20 参考例 229

5-クロロ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 1.38 (3H, s), 2.75 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 3.60 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.05-7.16 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m)。

参考例 230

5-フルオロ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.38 (3H, s), 2.75 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 2.80 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.60 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.29 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 6.75-6.85 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.9\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=4.2\text{ Hz}$ ,  $8.8\text{ Hz}$ ).

10 参考例231

5-フェニル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.40 (3H, s), 2.74 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.29-7.49 (5H, m), 7.57 (2H, dd,  $J=1.6\text{ Hz}$ ,  $8.5\text{ Hz}$ ).

20 参考例232

5-ブロモ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 1.38 (3H, s), 2.75 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.18-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

参考例233

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

1 - (2-メチル-2-プロペニル) - 3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (720 mg、2.72ミリモル) を用い、参考例2  
5 28と同様にして、微黄色オイルの1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (758 mg、収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.86 (1  
10 H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.02-7.30 (4H, m), 7.34-7.45 (1H, m), 7.50-7.57 (4H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例233と同様にして、参考例234~参考例245の化合物を製造した。

#### 15 参考例234

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率96%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.40 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.81 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7.00-7.30 (6H, m), 7.43-7.57 (2H, m)。

#### 参考例235

25 1 - (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) - 3 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率40%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



1. 34 (3H, s), 1. 54 (9H, s), 1. 71–1. 87 (2H, m), 2. 20–2. 42 (2H, m), 2. 70 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 71–2. 89 (3H, m), 3. 75 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4. 20–4. 53 (4H, m), 7. 00–7. 13 (3H, m),  
5 7. 15–7. 25 (1H, m)。

参考例 236

1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロ  
ベンゾイミダゾール-2-オン

収率 68%

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 2. 69 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 78 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 3. 44 (3H, s), 3. 76 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4. 31 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 6. 91–7. 00 (1H, m), 7. 05–5. 25 (3H, m)。

15 参考例 237

5-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 89%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1. 34 (3H, s), 2. 70 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 76 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3. 42 (3H, s), 3. 69 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 28 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 6. 88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 09 (1H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8. 3 Hz), 7. 22 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)。

25 参考例 238

1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-トリフルオロ  
メチル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 2. 71 (1H, d, J=4.4 Hz), 2. 77 (1H, d, J=4.4 Hz), 3. 47 (3H, s), 3. 74 (1H, d, J=15.1 Hz), 4. 38 (1H, d, J=15.1 Hz), 7. 04 (1H, d, J=8.2 Hz), 7. 39 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.2 Hz),  
5 7. 45 (1H, d, J=1.9 Hz)。

## 参考例239

6-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率99%

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 32 (3H, s), 2. 69 (1H, d, J=4.6 Hz), 2. 75 (1H, d, J=4.6 Hz), 3. 41 (3H, s), 3. 68 (1H, d, J=15.1 Hz), 4. 33 (1H, d, J=15.1 Hz), 6. 97 (1H, d, J=1.9 Hz), 7. 07 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.4 Hz),  
15 7. 13 (1H, d, J=8.4 Hz)。

## 参考例240

5-フルオロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率66%

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 2. 70 (1H, d, J=4.4 Hz), 2. 77 (1H, d, J=4.4 Hz), 3. 42 (3H, s), 3. 77 (1H, d, J=15.0 Hz), 4. 33 (1H, d, J=15.0 Hz), 6. 74-6. 91 (2H, m), 7. 00 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.6 Hz)。

- 25 参考例241

5-クロロ-1-エチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率100%

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25-1. 39 (6H, m), 2. 70 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 76 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3. 69 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 3. 93 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4. 30 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 6. 90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 07 (1H, dd,  $J=5.2.0$  Hz, 8. 3 Hz), 7. 23 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)。

参考例 242

5-クロロ-1-イソプロピル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 1. 53 (6H, dd,  $J=2.1$  Hz, 6. 7 Hz), 2. 70 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 75 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 3. 68 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 28 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 65-4. 79 (1H, m), 7. 04 (2H, s), 7. 22 (1H, s)。

参考例 243

5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 2. 69 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 79 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 92 (6H, s), 3. 39 (3H, s), 3. 67 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4. 32 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 6. 55 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8. 6 Hz), 6. 71 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6. 85 (1H, d,  $J=8.6$  Hz)。

参考例 244

5-クロロ-1-(n-ヘキシル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.87 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.18–1.43 (9H, m), 1.64–1.80 (2H, m), 2.70 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.75 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.69 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ),  
 5 3.86 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 245

5-エトキシカルボニル-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメ  
 10 チル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン  
 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32–1.43 (6H, m), 2.69 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.47 (3H, s), 3.87 (1H,  
 15 d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 246

20 1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オンの製造

1-ベンジル-3-(2-メチル-2-プロペニル)イミダゾリジン-2-オン (1.63 g、7.05 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、微黄色オイルの 1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダ  
 25 ゾリジン-2-オン (680 mg、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.05–3.25 (3H, m), 3.27–3.49 (2H, m), 3.61 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H,

s), 7.20–7.34 (5H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例246と同様にして、参考例247～参考例250の化合物を製造した。

参考例247

- 5 1 – (2-メチル-2-オキシラニルメチル) – 3-フェニルイミダゾリジン-2-オン

収率58%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.37 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.72 (1  
10 H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.4  
8–3.61 (2H, m), 3.64 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.7  
7–3.91 (2H, m), 7.03 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.25  
–7.36 (2H, m), 7.56 (2H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ )。

参考例248

- 15 1 – (4-フルオロベンジル) – 3 – (2-メチル-2-オキシラニルメチル)  
イミダゾリジン-2-オン

収率34%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.68 (1  
20 H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 3.1  
6–3.20 (2H, m), 3.27–3.45 (2H, m), 3.61 (1H,  
d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, s), 6.89–7.07 (2H,  
m), 7.14–7.27 (2H, m)。

参考例249

- 25 1 – (4-プロモベンジル) – 3 – (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イ  
ミダゾリジン-2-オン

収率51%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.34 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.67 (1

H, d,  $J=4.7$  Hz), 3.12 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.16-3.25 (2H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.61 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4.33 (2H, s), 7.15 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

# 5 参考例250

1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オン

収率43%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 10 1.34 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2.67 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 3.07-3.23 (3H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3.80 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

# 15 参考例251

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オンの製造

- トルエン-4-スルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (500mg、2.37ミリモル) をDMF 5mlに溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (99mg、2.49ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌した。
- 20 1-(4-クロロベンジル)イミダゾリジン-2-オン (633mg、2.61ミリモル) をDMF 5mlに溶解した溶液を氷冷下にて加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。
- 25 過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) により精製し、微黄色オイルの1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オン (399mg、60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 2. 62 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 68 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 3. 05–3. 25 (3H, m), 3. 27–3. 49 (2H, m), 3. 61 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4. 35 (2H, s), 7. 21 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 6. 7 Hz), 7. 30 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 6. 7 Hz)。

対応する出発原料を用い、参考例251と同様にして、参考例252及び参考例253の化合物を製造した。

#### 参考例252

10 1 – (1 – ベンジルピペリジン – 4 – イル) – 3 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) イミダゾリジン – 2 – オン

収率54%

$^1\text{H}$  – NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 1. 59–1. 80 (4H, m), 2. 00–2. 16 (2H, m), 2. 60 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 66 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 84–3. 00 (2H, m), 3. 07 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3. 22–3. 43 (4H, m), 3. 50 (2H, s), 3. 54 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3. 68–3. 86 (1H, m), 7. 16–7. 34 (5H, m)。

#### 参考例253

20 1 – (2, 4 – ジメトキシベンジル) – 3 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) イミダゾリジン – 2 – オン

収率40%

$^1\text{H}$  – NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 2. 60 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 67 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 3. 10 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3. 14–3. 34 (4H, m), 3. 56 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3. 80 (6H, s), 4. 35 (2H, s), 6. 32–6. 43 (2H, m), 7. 18 (1H, d,  $J=8.9$  Hz)。

#### 参考例254

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピロリジン-2, 5-ジオンの製造

1 - (2-メチル-2-プロペニル) ピロリジン-2, 5-ジオンを用い、参考例 228 と同様にして、1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピロリジン-2, 5-ジオンを製造した。

収率 86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.58 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.67-2.79 (5H, m), 3.56 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.84 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ )。

参考例 255

2 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) フタルイミドの製造

2 - (2-メチル-2-プロペニル) フタルイミドを用い、参考例 228 と同様にして、2 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) フタルイミドを製造した。

収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.71 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $8.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (2H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $8.6\text{ Hz}$ )。

参考例 256

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -1H-ベンゾイミダゾールの製造

1 - (2-メチル-2-プロペニル) -1H-ベンゾイミダゾールを用い、参考例 228 と同様にして、1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -1H-ベンゾイミダゾールを製造した。

収率 11%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



1. 32 (3H, s), 2. 60 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 71 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 4. 17 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 44 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7. 23–7. 41 (2H, m), 7. 48 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 7. 8 Hz), 7. 80 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 7. 8 Hz), 7. 93 (1H, s)。

#### 参考例 257

1 – (2-メチル-2-オキシラニルメチル) – 1H-イミダゾールの製造

1 – (2-メチル-2-プロペニル) – 1H-イミダゾールを用い、参考例 28 と同様にして、1 – (2-メチル-2-オキシラニルメチル) – 1H-イミダゾールを製造した。

収率 53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 26 (3H, s), 2. 57 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 69 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3. 94 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4. 16 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 08 (1H, s), 7. 49 (1H, s)。

#### 参考例 258

3 – [3 – (2-メチル-2-オキシラニル) プロピル] – 3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3 – (4-メチル-4-ペンテニル) – 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3. 4 g、15. 65 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、白色粉末結晶の 3 – [3 – (2-メチル-2-オキシラニル) プロピル] – 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3. 8 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 1. 56–1. 77 (2H, m), 1. 80–1. 95 (2H, m), 2. 59 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 2. 63 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 3. 85 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 6. 99 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7. 05–7. 23 (3H, m)。

#### 参考例 259

3- [4- (2-メチル-2-オキシラニル) ブチル] - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3- (5-メチル-5-ヘキセニル) - 3H-ベンゾオキサゾール-2-オン  
(1. 1 g、4. 8ミリモル) を用い、参考例228と同様にして、無色オイル  
5 の3- [4- (2-メチル-2-オキシラニル) ブチル] - 3H-ベンゾオキサ  
ゾール-2-オン (1. 2 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 30 (3H, s), 1. 42-1. 67 (4H, m), 1. 74-1. 88  
(2H, m), 2. 57 (1H, d,  $J=4. 9\text{ Hz}$ ), 2. 60 (1H, d,  
10  $J=4. 9\text{ Hz}$ ), 3. 84 (2H, t,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 6. 98 (1H,  
d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 02-7. 30 (3H, m)。

#### 参考例260

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) オキサゾリジン-2-オンの製造

3- (2-メチル-2-プロペニル) オキサゾリジン-2-オン (4. 28 g、  
15 30. 35ミリモル) を用い、参考例228の方法により、無色オイルの3-  
(2-メチル-2-オキシラニルメチル) オキサゾリジン-2-オン (2. 87  
g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 2. 66 (1H, d,  $J=4. 5\text{ Hz}$ ), 2. 70 (1  
20 H, d,  $J=4. 5\text{ Hz}$ ), 3. 15 (1H, d,  $J=14. 7\text{ Hz}$ ), 3. 5  
7-3. 75 (3H, m), 4. 25-4. 39 (2H, m)。

#### 参考例261

3, 3-ジフルオロ-1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -1, 3-  
ジヒドロインドール-2-オンの製造

25 3, 3-ジフルオロ-1- (2-メチル-2-プロペニル) -1, 3-ジヒド  
ロインドール-2-オン (1. 08 g、4. 83ミリモル) を用い、参考例22  
8と同様にして、微黄色粉末の3, 3-ジフルオロ-1- (2-メチル-2-オ  
キシラニルメチル) -1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1. 14 g、収  
率99%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 2. 71 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 2. 77 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3. 46 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4. 26 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7. 12–7. 24 (2H, m), 7. 45–7. 61 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例261と同様にして、参考例262及び参考例263の化合物を製造した。

#### 参考例262

3, 3-ジメチル-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジ  
10 ヒドロインドール-2-オン

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 31 (3H, s), 1. 39 (6H, s), 2. 67 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 74 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 53 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 4. 22 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 7. 00–7. 1  
15 0 (2H, m), 7. 16–7. 31 (2H, m)。

#### 参考例263

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-  
2-オン

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1. 34 (3H, s), 2. 67 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 76 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 49–3. 61 (3H, m), 4. 22 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7. 00–7. 10 (2H, m), 7. 18–7. 35 (2H, m)。

#### 参考例264

25 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸ベンジルエステルの製造

参考例173で製造したN-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸ベンジルエステル (3. 90 g、19. 0ミリモル) を塩化メチレン (80 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (5. 15 g、20. 9ミリモル) を加え、室温終夜で攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え、しばらく攪拌後、分液した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮することにより、無色液体の（２－メチルー２－オキシラニルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル（４．３１ｇ、定量的）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 35 (3H, s), 2. 61 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 28–3. 53 (2H, m), 4. 90 (1H, br), 5. 11 (2H, s), 7. 26–7. 44 (5H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例２６４と同様にして、参考例２６５～参考例

10 ２７６の化合物を製造した。

参考例２６５

N－メチルーN－（２－メチルー２－オキシラニルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル

収率４２％

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 26 (1. 5H, s), 1. 31 (1. 5H, s), 2. 57 (1H, s), 2. 61 (1H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 24 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 3. 62 (0. 5H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 3. 72 (0. 5H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 5. 14 (2H, s), 7. 27–7. 41 (5H, m)。

20

参考例２６６

（２－メチルー２－オキシラニルメチル）カルバミン酸４－クロロベンジルエステル

収率９８％

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 35 (3H, s), 2. 62 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2. 71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3. 27–3. 50 (2H, m), 4. 88 (1H, br), 5. 06 (2H, s), 7. 23–7. 41 (4H, m)。

参考例２６７

(2-メチルー2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.34 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.32–3.50 (2H, m), 4.86 (1H, br), 5.06 (2H, s), 6.95–7.09 (2H, m), 7.27–7.41 (2H, m)。

参考例268

- 10 (2-メチルー2-オキシラニルメチル) カルバミン酸エチルエステル

収率82%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.27–3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, br)。

参考例269

(2-メチルー2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

- 20 収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.42 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.90 (1H, br), 5.10 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

参考例270

N-メチルーN-(2-メチルー2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

収率73%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (1.5H, s), 1.30 (1.5H, s), 2.56 (1H, s),  
 2.61 (1H, s), 2.97 (3H, s), 3.22 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ),  
 3.61 (0.5H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (0.5H,  
 5 d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.95–7.09 (2H,  
 m), 7.27–7.41 (2H, m)。

参考例 271

オキシラニルメチルカルバミン酸4-クロルベンジルエステル

収率 97%

10  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, t,  
 $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, br), 3.20–3.32 (1H, m),  
 3.50–3.73 (1H, m), 4.93 (1H, br), 5.07 (2H,  
 s), 7.23–7.41 (4H, m)。

15 参考例 272

オキシラニルメチルカルバミン酸4-フルオロルベンジルエステル

収率 89%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, t,  
 20  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, br), 3.21–3.32 (1H, m),  
 3.45–3.73 (1H, m), 4.92 (1H, br), 5.07 (2H,  
 s), 6.95–7.09 (2H, m), 7.27–7.41 (2H, m)。

参考例 273

N-メチル-N-オキシラニルメチルカルバミン酸4-フルオロルベンジルエス

25 テル

収率 34%、

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.51 (1H, br), 2.76 (1H, br), 3.01 (3H, s), 3.  
 02–3.27 (2H, m), 3.55–3.91 (1H, m), 5.10 (2

H, s), 6.95–7.09 (2H, m), 7.27–7.41 (2H, m)。

参考例 274

オキシラニルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

収率 83%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ),  
2.78 (1H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.09 (1H, br), 3.16–  
3.28 (1H, m), 3.38–3.66 (1H, br), 4.53–4.9  
1 (1H, br)。

10 参考例 275

オキシラニルメチルカルバミン酸ベンジルエステル

収率 72%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.67 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.91–3.32 (4H, m), 4.  
15 91–5.09 (3H, m), 7.23–7.55 (5H, m)。

参考例 276

オキシラニルメチルカルバミン酸フェニルエステル

収率 90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

20 2.57 (1H, dd,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ ), 2.73 (1H, t,  
 $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.00–3.45 (3H, m), 7.10 (2H, d,  $J$   
 $=7.6\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  
 $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, br)。

参考例 277

25 (4-クロロフェニル) カルバミン酸 (2-メチルー2-オキシラニルメチル)  
エステルの製造

(4-クロロフェニル) カルバミン酸 2-メチルー2-プロペニルエステル

(1.0 g、4.4ミリモル) の塩化メチレン (20 ml) 溶液にm-クロロ過  
安息香酸 (1.6 g、6.6ミリモル) を氷冷攪拌下に加え、室温で4時間攪拌し

た。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応混合液を濾過し、炭酸水素ナトリウムと水を加え分液し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、微黄色固体の(4-クロロフェニル)カルバミン酸(2-メチルー2-オキシラニルメチル)エステル(1.1 g、定量的)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, br), 7.23-7.37 (4H, m)。

10 参考例278

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸(2-メチルー2-オキシラニルメチル)エステルの製造

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸2-メチルー2-プロペニルエステル(1.78 g、6.7ミリモル)の塩化メチレン(20ml)溶

15 液にm-クロロ過安息香酸(2.5 g、10.1ミリモル)を氷冷攪拌下に加え、室温で6.5時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応混合液を濾過し、炭酸水素ナトリウム及び水を加え分液し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=20/1)により精製し、微黄色液体のN-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸(2-メチルー2-オキシラニルメチル)エステル(1.7 g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.30 (3H, s), 3.99 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7.15-7.25 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m)。

参考例279

4-オキシラニルメチルピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造



ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (6.2 g、33.29 ミリモル)、エピブロモヒドリン (5.4 g、39.42 ミリモル) 及び炭酸カリウム (5.5 g、39.79 ミリモル) のアセトニトリル (70 ml) 中の混合物を3時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、塩化メチレンにより抽出した。飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、無色オイルの4-オキシラニルメチルピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (6.2 g、収率77%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.21–2.60 (6H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.05–3.12 (1H, m), 3.35–3.56 (4H, m)。

#### 参考例280

15 [4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (9.75 g、40.3 ミリモル) 及び参考例36で製造したピペラジーン-1-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (6.75 g、33.5 ミリモル) をDMF (70 ml) に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン (7 ml、50.3 ミリモル) 及びヨウ化カリウム (6.68 g、33.5 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン= 25 4/1) により精製し、白色粉末結晶の[4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (4.66 g、収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.31 (1H, d,  $J=12$ .)

9 Hz), 2.49–2.84 (11H, m), 5.37 (1H, br)。

#### 参考例 281

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オンの製造

- 5 参考例 49 で製造した 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (3.18 g、12.92 ミリモル) 及びトルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (4.80 g、19.38 ミリモル) の DMF (30 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.14 g、15.50 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (2.90 g、19.38 ミリモル) を加え、室温で 24 時間、更に 60°C で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) により精製し、白色固体の 3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (2.37 g、収率 58%) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.93 (2H, dd,  $J=14.8$  Hz, 22.2 Hz), 7.28–7.41 (2H, m), 7.83–7.98 (2H, m)。

- 20 5-置換-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン及びトルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステルを用い、参考例 281 と同様にして、参考例 282～参考例 289 の化合物を製造した。

#### 参考例 282

- 3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-フェニル-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン
- 25

収率 41%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.44 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2.88 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 3.87 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.9

9 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 7.40–7.57 (3H, m), 7.79–7.87 (2H, m)。

## 参考例 283

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- (4-トリフルオロメチル  
5 フェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン  
収率 34%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2.87 (1  
H, d,  $J=4.5$  Hz), 3.92 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 4.0  
10 0 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=8.3$  Hz),  
8.01 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)。

## 参考例 284

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- (4-ビフェニル) -3  
H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン  
15 収率 38%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2.89 (1  
H, d,  $J=4.5$  Hz), 3.89 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 4.0  
0 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 7.33–7.50 (3H, m), 7.5  
20 7–7.75 (4H, m), 7.93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 参考例 285

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- (4-クロロフェニル) -  
3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン  
収率 52%

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.44 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.86 (1  
H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.89 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 3.9  
7 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz),  
7.80 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

## 参考例 286

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- (4-フルオロフェニル)  
-3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 72%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 43 (3H, s), 2. 72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 87 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 88 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3. 96 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7. 11-7. 21 (2H, m), 7. 74-7. 89 (2H, m)

## 10 参考例 287

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- [2- (4-クロロフェニル) エチル] -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 78%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1. 32 (3H, s), 2. 64 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 79-2. 90 (2H, m), 2. 93-3. 04 (2H, m), 3. 74 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3. 79 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7. 12 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 27 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

## 20 参考例 288

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- [2- (4-クロロフェニル) ビニル] -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 100%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 1. 41 (3H, s), 2. 71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2. 83 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3. 88 (2H, s), 6. 60 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7. 28-7. 47 (5H, m)。

## 参考例 289

3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5- (4-クロロフェノキシメ

チル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール- 2-オン

収率59%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 37 (3H, s), 2. 68 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1  
5 H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3. 86 (2H, s), 4. 90 (2H, s), 6.  
91 (2H, dd,  $J=2.3\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ), 7. 29 (2H, dd,  $J$   
 $=2.3\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ )。

#### 参考例290

2- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 1, 1-ジオキソ-1, 2-ジ  
10 ヒドロベンゾ [d] イソチアゾール- 3-オンの製造

サッカリン及びトルエン- 4-スルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチ  
ルエステルから参考例281と同様にして、2- (2-メチル-2-オキシラニ  
ルメチル) - 1, 1-ジオキソ-1, 2-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール  
- 3-オンを製造した。

15 白色粉末結晶

収率43%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 49 (3H, s), 2. 74 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 96 (1  
H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4. 0  
20 4 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7. 81-8. 00 (3H, m), 8. 0  
9 (1H, dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ )。

#### 参考例291

1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン- 4-オンの製造

塩酸4-ピペリドン-水和物を用い、参考例281と同様にして、1- (2-  
25 メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン- 4-オンを製造した。

無色オイル、収率50%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 43 (3H, s), 2. 35-2. 51 (5H, m), 2. 58-2. 93  
(7H, m)。

## 参考例 292

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンの製造

- 1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンを用い、参考  
5 例 281 と同様に、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンを製造した。

無色粉末晶、収率 63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.37 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.53-  
10 2.67 (4H, m), 2.77-2.91 (1H, m), 3.14-3.37  
(4H, m), 4.62 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, d,  
 $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H,  
d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

## 参考例 293

- 15 4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(tert-ブチル) ピペ  
ラジン-2-オンの製造

1-(tert-ブチル) ピペラジン-2-オンを用い、参考例 281 と同様に  
にして、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(tert-ブチル)  
ピペラジン-2-オンを製造した。

- 20 無色粉末晶、収率 39%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.31 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ),  
2.42-2.55 (4H, m), 2.74-2.88 (1H, m),  
3.02 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.20 (1H, d,  $J=16.1$   
25 Hz), 3.28-3.37 (2H, m)。

## 参考例 294

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオ  
ロメトキシフェニル) ピペラジンの製造

(R)-トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル)

エステル (0.80 g、3.30ミリモル) 及び 1-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (0.91 g、3.36ミリモル) の DMF (8 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.55 ml、3.96ミリモル) を加え、更に 2 時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、

- 5 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、微黄色液体の (S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (0.46 g、収率 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 10 1.40 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.52-2.77 (7H, m), 3.10-3.27 (4H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.06-7.17 (2H, m)。

参考例 295

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボ

- 15 ン酸エチルエステルの製造

(R)-トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (13.5 g、55.8ミリモル)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル エステル (8.9 g、50.9ミリモル) 及びトリエチルアミン (6.5 g、64.4ミリモル) の混合物を DMF (70 ml) 中にて室温で 2 日間攪拌した。

- 20 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、無色油状物質の (S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (5.4 g、収率 47
- 25 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.36 (3H, s), 1.67-1.93 (4H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.19-2.37 (2H, m), 2.48 (1H, d,  $J=11.5\text{ Hz}$ ), 2.58 (2H, s),

2. 78–2. 97 (2H, m), 4. 13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz)。

対応する出発原料を用い、参考例295と同様にして、参考例296～参考例299の化合物を製造した。

#### 参考例296

- 5 (S)–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチル) ピペリジン–4–カルボン酸4–トリフルオロメチルベンジルエステル

無色油状物、収率18%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 1. 69–2. 10 (6H, m), 2. 25–2. 37  
10 (1H, m), 2. 28 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 48 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2H, s), 2. 81–3. 00 (2H, m), 5. 11 (2H, s), 7. 20 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 38 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)。

#### 参考例297

- 15 (S)–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチル) ピペリジン–4–カルボン酸4–クロルベンジルエステル

無色油状物、収率26%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 1. 75–2. 16 (7H, m), 2. 27 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 50 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2H, s), 2. 87–3. 09 (2H, m), 5. 13 (2H, s), 7. 17–7. 21 (2H, m), 7. 27–7. 31 (2H, m)。

#### 参考例298

- 25 (S)–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチル) ピペリジン–4–カルボン酸(4–クロルベンジル) アミド

無色油状物、収率26%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 1. 75–2. 16 (7H, m), 2. 27 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 50 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2



H, s), 2.87–3.09 (2H, m), 4.41 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 5.78 (1H, br), 7.17–7.21 (2H, m), 7.27–7.31 (2H, m)。

#### 参考例 299

- 5 (S)–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチル) ピペリジン–4–カルボン酸 (4–クロロフェニル) アミド

無色油状物、収率 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.37 (3H, s), 1.82–2.08 (6H, m), 2.13–2.27  
10 (1H, m), 2.30 (1H, d,  $J=13.0$  Hz), 2.53 (1H, d,  $J=13.0$  Hz), 2.60 (2H, s), 2.93–3.12 (2H, m), 7.16 (1H, bs), 7.26–7.31 (2H, m), 7.45–7.49 (2H, m)。

#### 参考例 300

- 15 5–(2–メチル–2–オキシラニルメチルスルファニル)–1–フェニル–1H–テトラゾールの製造

- 1–フェニル–5–メルカプト–1H–テトラゾール (3.5 g、19.64  
ミリモル)、トルエン–4–スルホン酸 (2–メチル–2–オキシラニルメチ  
ル) エステル (5 g、20.64 ミリモル)、炭酸カリウム (3 g、21.71  
20 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (4.5 g、30.02 ミリモル) 及び DMF  
(30 ml) の混合物を 60°C にて 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、5% 苛性ソーダにより洗淨後、3 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n–ヘキサン/酢酸  
25 エチル = 2/1) により精製し、無色オイルの 5–(2–メチル–2–オキシラニルメチルスルファニル)–1–フェニル–1H–テトラゾール (1.9 g、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.46 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2.91 (1

H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 7.50–7.65 (5H, m)。

#### 参考例301

#### 5 3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピオン酸tert-ブチルエステル の製造

水素化ナトリウム (3.71 g、92.82ミリモル) のDMSO (50 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリメチルスルホキソニウムヨージド (19.54 g、88.78ミリモル) を加え、2.5時間攪拌し、4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル (13.90 g、80.71ミリモル) のDMSO (20 ml) 溶液を加え、室温で15時間攪拌した。氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピオン酸tert-ブチルエステル (10.1 g、収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1.32 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.85–1.94 (2H, m), 2.27–2.33 (2H, m), 2.58 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ )。

#### 参考例302

#### 2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチルオキシランの製造

20 2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテン (89 g、615ミリモル) の塩化メチレン (800 ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (213 g、861ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下18時間攪拌後、10%亜硫酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチル  
25 オキシラン (98 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.95 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.02 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.84–2.05 (1H, m), 2.66 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.75 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.

6.3 (1H, d,  $J=11.3$  Hz), 3.70 (1H, d,  $J=11.3$  Hz), 4.62 (2H, s)。

#### 参考例 303

2-エチルー2-メトキシメトキシメチルオキシランの製造

- 5 参考例 206 で製造した 2-メトキシメトキシメチルー1-ブテン (98 g、757 ミリモル) の塩化メチレン (800 ml) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (143.7 g、833 ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下終夜攪拌後、水、10%亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-エチルー2-メトキシメ
- 10 トキシメチルオキシラン (111 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 0.96 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.60–1.73 (1H, m), 1.77–1.93 (1H, m), 2.66 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.74 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.37 (3H, s), 3.56 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.64 (2H, s)。
- 15

#### 参考例 304

2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシランの製造

- 4-メトキシメトキシ-1-ブテン (10.46 g、90.1 ミリモル) の塩化メチレン (250 ml) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (20.6 g、95.6 ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下6時間攪拌後、反応液を濾過して濾液を10%亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン (10.3 g、86%) を得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.69–1.96 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 4.9 Hz), 2.79 (1H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.02–3.08 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.68 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.64 (2H, s)。
- 25

## 参考例 305

4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボニルクロリドの製造

4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (0.6 g、2.45  
5 ミリモル) のトルエン (6 ml) 懸濁液にトリホスゲン (0.25 g、0.86  
ミリモル) 及びピリジン (0.4 ml、4.90 ミリモル) を加え、2.5 時間  
加熱還流した。酢酸エチルを加え、10% 塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾  
燥後、減圧濃縮し、微黄色液体の 4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピ  
ペリジン-1-カルボニルクロリド (0.72 g、収率 96%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.79–2.10 (4H, m), 3.50–3.96 (4H, m), 4.58  
–4.75 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56  
(2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

## 参考例 306

15 4- (4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン-1-カルボニルクロリドの製造

(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン (1.14 g、4.6  
7 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリホスゲン (0.55 g、1.  
87 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.98 ml、7.01 ミリモル) を加  
20 え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥  
後、減圧濃縮し、微黄色液体の 4- (4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)  
ピペリジン-1-カルボニルクロリド (1.43 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33–1.65 (2H, m), 2.09–2.24 (2H, m), 3.02  
25 –3.22 (1H, m), 3.22–3.41 (1H, m), 3.48–3.7  
0 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 6.66 (2H, d,  $J=$   
8.5 Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

参考例 305 又は参考例 306 に示すように、トリホスゲン及びトリエチルア  
ミン又はピリジン存在下、アミン類、環状アミン類、ベンゼン縮合ヘテロ環化合

物を反応させることにより、参考例307～参考例324の化合物を製造した。

参考例307

5-クロロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボニルクロリド

微黄色固体、収率100%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3. 19 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4. 28 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 18–7. 22 (2H, m), 7. 80 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )。

参考例308

10 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリド

微黄色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 83–3. 00 (2H, m), 3. 83 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3. 90 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4. 71 (1H, s), 4. 80 (1H, s), 7. 06 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 13–7. 28 (2H, m)。

参考例309

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニルクロリド

黄色液体、収率100%

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 99–2. 09 (2H, m); 2. 79 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3. 94 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7. 14–7. 20 (2H, m), 7. 62 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

参考例310

25 5-クロロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルクロリド

黄色液体、収率100%、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3. 19 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4. 28 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 18–7. 22 (2H, m), 7. 80 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )。

Hz)。

参考例 3 1 1

4-クロロカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
微黄色固体、収率100%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 47 (9H, s), 3. 16-3. 29 (2H, m), 3. 37-3. 55  
(4H, m), 3. 55-3. 78 (2H, m)。

参考例 3 1 2

4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-  
10 カルボニルクロリド  
収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3. 43-3. 80 (8H, m), 5. 15 (2H, s), 7. 15-7. 25  
(2H, m), 7. 33-7. 45 (2H, m)。

15 参考例 3 1 3

4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボ  
ニル] ピペラジン-1-カルボニルクロリド  
収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 3. 54-3. 65 (4H, m), 3. 65-3. 72 (2H, m), 3. 72  
-3. 83 (2H, m), 4. 80 (2H, dd,  $J=1. 1\text{ Hz}$ , 6. 1  
Hz), 6. 39 (1H, dt,  $J=6. 1\text{ Hz}$ , 15. 9 Hz), 6. 68  
(1H, d,  $J=15. 9\text{ Hz}$ ), 7. 49 (2H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7.  
59 (2H, d,  $J=8. 4\text{ Hz}$ )。

25 参考例 3 1 4

4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド  
茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 65-2. 96 (4H, m), 3. 67-4. 08 (6H, m), 7. 36

— 7. 3 9 (4 H, m)。

参考例 3 1 5

4 — (4 — トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン — 1 — カルボニルクロリド  
茶色液体、収率 1 0 0 %

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

2. 9 7 — 3. 1 2 (4 H, m), 3. 9 1 — 4. 0 6 (2 H, m), 4. 0 6 — 4. 2 1 (2 H, m), 4. 1 5 (2 H, s), 7. 5 8 — 7. 7 3 (4 H, m)。

参考例 3 1 6

10 4 — (4 — トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン — 1 — カルボニルクロリド  
ド

茶色液体、収率 1 0 0 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

2. 5 8 — 2. 8 5 (4 H, m), 3. 5 8 — 3. 9 0 (6 H, m), 7. 1 7 — 7. 2 5 (2 H, m), 7. 3 5 — 7. 4 6 (2 H, m)。

参考例 3 1 7

4 — (4 — トリフルオロメトキシフェニル) — 1, 2, 3, 6 — テトラヒドロピ  
リジン — 1 — カルボニルクロリド

微茶色液体、収率 5 7 %

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

2. 5 4 — 2. 6 7 (2 H, m), 3. 8 5 (1 H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3. 9 4 (1 H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4. 2 8 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 4. 3 6 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 5. 9 4 — 6. 0 6 (1 H, m), 7. 1 6 — 7. 2 1 (2 H, m), 7. 3 6 — 7. 4 1 (2 H, m)。

25 参考例 3 1 8

4 — (4 — メトキシフェニル) — 1, 2, 3, 6 — テトラヒドロピリジン — 1 —  
カルボニルクロリド

微茶色液体、収率 6 0 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

2. 54-2. 67 (2H, m), 3. 51 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 3. 81 (3H, s), 3. 92-4. 02 (1H, m), 4. 23-4. 31 (1H, m), 4. 31-4. 37 (1H, m), 5. 87-5. 96 (1H, m), 6. 85-6. 90 (2H, m), 7. 29-7. 35 (2H, m)。

5 参考例 319

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 2. 58-2. 71 (2H, m), 3. 87 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 3. 96 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 4. 31 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 4. 39 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6. 04-6. 15 (1H, m), 7. 45-7. 63 (4H, m)。

参考例 320

15 4-(4-ブロモフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 2. 52-2. 67 (2H, m), 3. 84 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 3. 93 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 4. 27 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 4. 35 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 5. 94-6. 06 (1H, m), 7. 21-7. 24 (2H, m), 7. 43-7. 49 (2H, m)。

参考例 321

25 4-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 54-2. 67 (2H, m), 3. 84 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 3. 93 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 4. 27 (1H, d,  $J=2.6$  Hz),



4. 35 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 5. 90–6. 00 (1H, m), 7. 00–7. 07 (2H, m), 7. 24–7. 35 (2H, m)。

参考例 3 2 2

N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミルクロリド

5 微黄色固体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0. 79–1. 06 (1H, m), 1. 14 (2H, t,  $J=3.5$  Hz, 12. 5 Hz), 1. 23–1. 44 (2H, m), 1. 50–65 (1H, m), 1. 67–1. 81 (2H, m), 1. 87–2. 00 (2H, m), 4. 78 (1  
10 H, m), 7. 06–7. 10 (2H, m), 7. 36–7. 41 (2H, m)。

参考例 3 2 3

N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)カルバミルクロリド  
黄色液体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 3. 09 (3H, s), 4. 58 (2H, s), 7. 16–7. 33 (4H, m)。

参考例 3 2 4

4-[(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミノ]ピペラジン-1-カルボニルクロリド

20 茶色液体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3. 17–3. 39 (4H, m), 3. 74–4. 02 (4H, m), 7. 56 (1H, s), 7. 60 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 69 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)。

25 参考例 3 2 5

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリドの製造

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン (1. 0 g、4. 1 ミリモル) のトルエン (20 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリホスゲン (0. 42

g、1.4ミリモル)及びピリジン(0.66ml、8.2ミリモル)を加え、100℃で4.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、茶色液体の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド(1.3g、定量的)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.08-3.30 (4H, m), 3.67-4.00 (4H, m), 6.79-6.98 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m)。

対応する出発原料を用い、参考例325と同様にして、参考例326～参考例332の化合物を定量的に製造した。

10 参考例326

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.26-3.39 (4H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 6.87-6.98 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m)。

参考例327

4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04-3.15 (4H, m), 3.52-3.75 (2H, m), 3.75-3.92 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.98 (4H, m)。

参考例328

4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

25 3.10-3.25 (4H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.73-3.90 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m)。

参考例329

4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.15–3.29 (4H, m), 3.73–3.94 (4H, m), 6.77–6.81 (1H, m), 6.88–6.91 (2H, m), 7.20 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

#### 5 参考例330

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.08–3.27 (4H, m), 3.37–3.48 (2H, m), 3.60–3.73 (1H, m), 3.73–3.90 (1H, m), 6.75 (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ ), 6.96–6.98 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ ).

#### 参考例331

4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04–3.19 (4H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.75–3.92 (1H, m), 6.86–7.03 (4H, m).

#### 参考例332

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.21–3.35 (4H, m), 3.42–3.54 (2H, m), 3.77–3.96 (2H, m), 7.02–7.19 (3H, m), 7.31–7.46 (1H, m).

#### 参考例333

25 4-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-ピペリジン-4-イルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.5 g、5.67ミリモル)、4-(トリフルオロメトキシ)ブロムベンゼン (3.36 g、13.92ミリモル)、酢酸パラジウム (25 mg、0.

1.1ミリモル)、BINAP(87mg、0.14ミリモル)、tert-ブトキシナトリウム(1.07g、11.14mmol)、およびトルエン(20ml)の混合物を窒素雰囲気下、80℃にて8時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル10ml、飽和食塩水20mlを加え、濾過した。濾液を分液し、有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=20/1)により精製することにより黄色粉末の4-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.01g、42%)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 1.52–1.75 (2H, m), 1.83–1.99 (2H, m), 2.31–2.52 (5H, m), 2.64–2.81 (2H, m), 3.36–3.49 (4H, m), 3.62–3.75 (2H, m), 6.86 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

15 参考例334

1-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジンの製造

4-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1g、2.33ミリモル)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を25%苛性ソーダ(40ml)、飽和食塩水(10ml)の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、黄色アモルファスの1-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]ピペラジン(770mg、定量的)を得た。

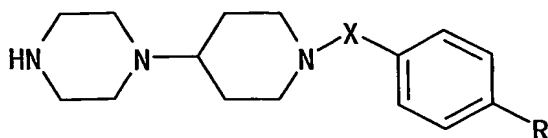
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.52–1.75 (2H, m), 1.83–1.99 (2H, m), 2.25–2.38 (1H, m), 2.48–2.76 (6H, m), 2.79–2.99 (4H, m), 3.56–3.75 (2H, m), 6.89 (2H, d,  $J=$

8. 5 Hz), 7. 09 (2H, d, J=8. 5 Hz).

参考例 334 と同様の方法により、以下の化合物を製造した。

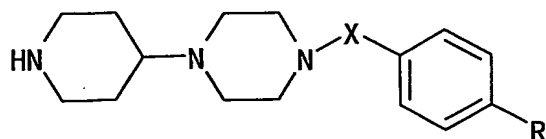
表 1



5

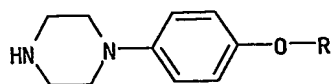
参考例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
335	none	OCF <sub>3</sub>	1. 52-1. 75 (2H, m), 1. 83-1. 99 (2H, m), 2. 25-2. 38 (1H, m), 2. 48-2. 76 (6H, m), 2. 79-2. 99 (4H, m), 3. 56-3. 75 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 09 (2H, d, J=8. 5Hz)
336	C=O	Cl	1. 31-1. 55 (2H, m), 1. 69-1. 98 (2H, m), 2. 36-2. 60 (5H, m), 2. 69-3. 00 (6H, m), 3. 69-3. 86 (1H, m), 4. 55-4. 79 (1H, m), 7. 24-7. 43 (4H, m)
337	C=O	OCF <sub>3</sub>	1. 31-1. 60 (2H, m), 1. 71-2. 00 (2H, m), 2. 38-2. 60 (5H, m), 2. 67-3. 07 (6H, m), 3. 62-3. 86 (1H, m), 4. 57-4. 83 (1H, m), 7. 25 (2H, d, J=2. 3Hz, 8. 7Hz), 7. 45 (2H, d, J=2. 3Hz, 8. 7Hz).
338	CH <sub>2</sub>	Cl	1. 45-1. 60 (2H, m), 1. 67-1. 83 (2H, m), 1. 86-2. 00 (2H, m), 2. 12-2. 24 (1H, m), 2. 45-2. 57 (4H, m), 2. 79-2. 93 (6H, m), 3. 44 (2H, s), 7. 14-7. 31 (4H, m)
339	CH <sub>2</sub>	OCF <sub>3</sub>	1. 48-1. 81 (4H, m), 1. 85-2. 00 (2H, m), 2. 12-2. 29 (1H, m), 2. 43-2. 57 (4H, m), 2. 76-2. 98 (6H, m), 3. 46 (2H, s), 7. 15 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 33 (2H, d, J=8. 5Hz)

表 2



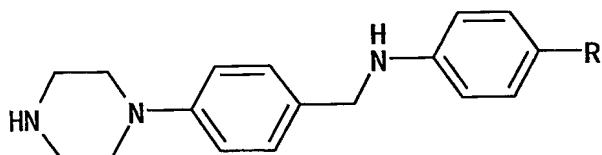
参考例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
340	C=O	Cl	1.29-1.48 (2H, m), 1.67-1.86 (2H, m), 2.31-2.69 (7H, m), 3.07-3.21 (2H, m), 3.31-3.50 (2H, m), 3.60-3.83 (2H, m), 7.26-7.45 (4H, m)
341	C=O	OCF <sub>3</sub>	1.31-1.50 (2H, m), 1.64-1.83 (2H, m), 2.29-2.69 (7H, m), 3.07-3.21 (2H, m), 3.31-3.50 (2H, m), 3.64-3.83 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7Hz)
342	CH <sub>2</sub>	OCF <sub>3</sub>	1.25-1.48 (2H, m), 1.69-1.86 (2H, m), 2.19-2.62 (11H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.34 (2H, d, J=8.6Hz)
343	CH <sub>2</sub>	Cl	1.24-1.43 (2H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 2.21-2.60 (11H, m), 3.02-3.17 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.19-7.33 (4H, m)
344	none	OCF <sub>3</sub>	1.31-1.51 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.29-2.45 (1H, m), 2.52-2.79 (6H, m), 3.10-3.26 (6H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz).
345	none	Cl	1.33-1.52 (2H, m), 1.81-1.98 (2H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 2.52-2.74 (6H, m), 3.05-3.21 (6H, m), 6.84 (2H, d, J=6.9Hz), 7.19 (2H, d, J=6.9Hz)

表 3



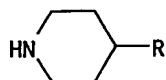
参考例	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm
346	4-ClPh-	2.98-3.12 (8H, m), 6.80-6.94 (6H, m), 7.24 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$ , 6.8Hz)
347	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	3.04 (8H, s), 5.08 (2H, s), 6.90 (4H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$ )
348	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	3.03 (8H, s), 4.98 (2H, s), 6.89 (4H, s), 7.35 (4H, s).
349	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	3.04 (8H, s), 5.01 (2H, s), 6.90 (4H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$ )
350	4-CF <sub>3</sub> OPh-	2.96-3.14 (8H, m), 6.82-6.98 (6H, m), 7.06-7.16 (2H, m)
351	4-CF <sub>3</sub> Ph-	2.96-3.14 (8H, m), 6.84-7.00 (6H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ )

5 表 4



参考例	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm
352	Cl-	2.96-3.16 (8H, m), 3.97 (1H, br), 4.20 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.00-7.14 (4H, m), 7.18-7.25 (1H, m)
353	CF <sub>3</sub> O-	2.94-3.20 (8H, m), 4.00 (1H, br), 4.21 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.80-7.12 (5H, m), 7.16-7.25 (1H, m)

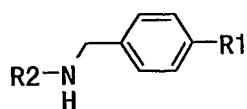
表 5



参考例	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
354		1.51-1.73 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.51-2.82 (3H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 6.92-7.08 (4H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz)
355		1.33-1.60 (4H, m), 1.69-2.02 (4H, m), 2.29-2.64 (5H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 4.14-4.31 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.12 (2H, d, J=8.7Hz)
356		1.52-1.98 (4H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 2.55-2.74 (2H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz)
357		1.60-1.81 (4H, m), 2.57-2.74 (3H, m), 3.05-3.21 (6H, m), 3.60-3.83 (4H, m), 6.90 (2H, d, J=8.4Hz), 7.13 (2H, d, J=8.4Hz)
358		1.56-1.73 (2H, m), 1.83-1.89 (3H, m), 2.57-2.82 (3H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 6.95-7.05 (4H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m)
359		1.57-1.86 (4H, m), 2.52-2.81 (4H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 5.03 (2H, s), 6.89-6.94 (2H, m), 7.11-7.25 (4H, m), 7.44-7.48 (2H, m)
360		1.51-1.68 (3H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 2.67-2.79 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 5.11 (1H, s), 6.87-6.94 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.62-7.66 (2H, m)
361		1.60-2.12 (5H, m), 2.52-2.66 (1H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (4H, m)
362		1.86-2.18 (3H, m), 2.35-2.52 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.93-3.01 (5H, m), 3.24-3.59 (3H, m), 4.49 (2H, s), 6.67-6.70 (2H, m), 7.07-7.17 (4H, m), 7.23-7.27 (2H, m)



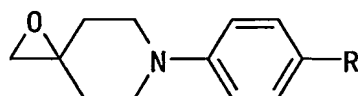
表 6



参考例	R1	R2	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm
363		$\text{CH}_3$	1.50 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.00–3.14 (4H, m), 3.49–3.57 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=7.2$ Hz).
364		$\text{C}_2\text{H}_5$	1.15 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.18 (1H, brs), 2.69 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.09–3.12 (4H, m), 3.55–3.59 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.86–6.92 (2H, m), 7.23–7.26 (2H, m).
365		$\text{CH}_3$	1.09–1.16 (3H, m), 1.78–1.88 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.73–2.80 (2H, m), 3.17–3.31 (3H, m), 3.62–3.79 (5H, m), 3.92 (2H, s), 6.67–6.70 (2H, m), 6.91–6.93 (2H, m), 7.13–7.19 (2H, m), 7.39–7.42 (2H, m).

参考例222と同様の方法により、以下の化合物を製造した。

表 7



参考例	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
366	-Cl	1.51-1.67 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.18-3.43 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz)
367	-OCF <sub>3</sub>	1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.22-3.45 (4H, m), 6.93 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz).
368		1.53-1.63 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.24 (3H, s), 3.27-3.45 (4H, m), 6.72 (2H, d, J=8.4Hz), 6.90-7.10 (6H, m).
369		1.54-1.69 (2H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.20-3.43 (4H, m), 6.84-6.96 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz)
370		1.58-1.69 (2H, m), 1.88-2.15 (6H, m), 2.71 (2H, s), 2.90-3.04 (2H, m), 3.17-3.44 (6H, m), 4.31-4.46 (1H, m), 6.85-6.94 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz)
371		1.55-1.71 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.12-3.35 (12H, m), 6.86-7.00 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.5Hz).

5 参考例 186 と同様の方法により、以下の化合物を製造した。

参考例 372

1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - フェニルピペリジン - 4 - オール

Ms ; 269 (M<sup>+</sup>)

参考例 373

10 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール

Ms ; 349 (M<sup>+</sup> - 1)

## 参考例 3 7 4

1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)  
ピペリジン - 4 - オール

Ms : 353 (M+)

## 5 参考例 3 7 5

(4 - ヒドロキシフェニル) - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェノキシ)  
ピペリジン - 1 - イル] メタノン

Ms ; 381 (M+)

## 参考例 3 7 6

- 10 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル  
エステル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46(9H, s), 1.76-2.05(4H, m), 2.23-2.34(1H, m), 2.62-  
2.73(2H, m), 3.39-3.48(2H, m), 4.39-4.49(1H, m), 4.78(1H, s), 6.72-  
6.78(2H, m), 6.82-6.89(2H, m)

## 15 参考例 3 7 7

4 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) フェノール

Ms : 253 (M+)

## 参考例 3 7 8

4 - (4, 4 - ジエトキシピペリジン - 1 - イル) フェノール

- 20 Ms : 265 (M+)

## 参考例 3 7 9

2 - ジメチルアミノメチル - 4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェノキシ)  
ピペリジン - 1 - イル] フェノール

Ms : 410 (M+)

## 25 参考例 3 8 0

4 - (4 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルピペリジン - 1 - イル) フェノール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.70(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.53-2.66(2H,  
m), 3.48-3.57(2H, m), 3.84-3.92(2H, m), 3.92-4.02(2H, m), 4.63(1H, brs),

4.69(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.70-6.78(2H, m), 6.83-6.91(2H, m)

参考例 381

4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] フェノール

5 Ms : 337 (M+)

参考例 382

4- (4-ヒドロキシフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

Ms : 293 (M+)

10 参考例 383

4- [1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-イルオキシ] ,  
フェノール

Ms ; 337 (M+)

参考例 384

15 4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) フェノール

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87(4H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.18(4H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.99(4H, s), 6.74(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )

参考例 385

20 4- (4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) フェノール

Ms : 251 (M+)

参考例 386

4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

25 エステル

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49(9H, s), 2.95-3.00(4H, m), 3.55-3.60(4H, m), 5.77(1H, s), 6.74-6.86(4H, m).

参考例 387

4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] フェ

ノール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.19-3.24(4H, m), 3.29-3.34(4H, m), 4.51(1H, s), 6.76-6.82(2H, m), 6.87-6.97(4H, m), 7.11-7.16(2H, m).

参考例 388

- 5 4- {4- [ (4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミノ] ピペラジーン-1-イル} フェノール

Ms : 349 ( $M+1$ )

参考例 389

4- [4- (4-クロロベンジル) ピペラジーン-1-イル] フェノール

- 10  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60(4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.08(4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.53(2H, s), 6.71-6.78(2H, m), 6.81-6.89(2H, m), 7.27-7.42(4H, m)

参考例 390

3- (4-ヒドロキシフェニル) オキサゾリジン-2-オン

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94-4.01(2H, m), 4.35-4.42(2H, m), 6.73-6.80(2H, m), 7.29-7.36(2H, m), 9.34(1H, s).

参考例 391

4- (4-ピリジル) フェノール

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87-6.93(2H, m), 7.60-7.70(4H, m), 8.54-8.57(2H, m), 9.85(1H, s).

- 20 参考例 392

4-ヒドロキシ-N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ベンズアミド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84-6.87(2H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.83-7.87(4H, m), 10.11(1H, brs), 10.15(1H, brs).

参考例 393

- 25 (4-ヒドロキシフェニル) - (4-トリフルオロメトキシフェニル) メタノン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.08(1H, s), 6.92-6.96(2H, m), 7.30-7.33(2H, m), 7.76-7.83(4H, m).

参考例 394

(4-ヒドロキシフェニル) - (4-トリフルオロメチルフェニル) メタノン

M s : 2 6 6 (M+)

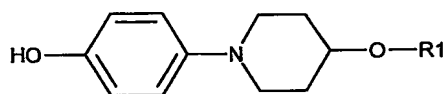
参考例 3 9 5

4 - (4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) フェノール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.67 (1H, brs), 6.81-6.85 (2H, m), 6.90-6.96 (4H, m),

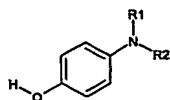
5 7.13-7.16 (2H, m).

表 8



参考例	R1	NMR or Ms
396	4-ClPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.87-2.01 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.91-3.02 (2H, m), 3.29-3.39 (2H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 4.85 (1H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 7.20-7.26 (2H, m).
397	4-CF <sub>3</sub> Ph-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.90-2.05 (2H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 4.64 (1H, s), 6.72-6.80 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m).
398	4-FPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.86-2.00 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 4.72 (1H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83-7.01 (6H, m).
399	4-CH <sub>3</sub> OPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.86-2.00 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.72 (1H, s), 6.72-6.77 (2H, m), 6.80-6.92 (6H, m).
400	4-CH <sub>3</sub> Ph-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.87-2.01 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.33-4.43 (1H, m), 4.85 (1H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 6.80-6.92 (4H, m), 7.06-7.10 (2H, m).
401	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.89-2.03 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 4.92 (1H, s), 6.70-6.78 (2H, m), 6.84-6.98 (5H, m), 7.24-7.33 (2H, m).
402	4-CNPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.90-2.04 (2H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.29-3.39 (2H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m).
403	-CH <sub>2</sub> -cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Ms: 289 (M <sup>+</sup> )
404		<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.54-2.07 (11H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 3.31-3.43 (2H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.74-4.78 (1H, m), 6.69-6.76 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m).

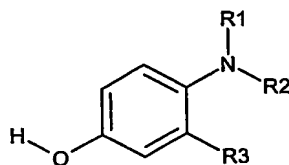
表 9



参考例	R1	R2	NMR
405	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.23(3H, s), 4.88(1H, s), 6.66-6.73(2H, m), 6.80-6.87(2H, m), 6.99-7.08(4H, m).
406	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.22(3H, s), 4.69(1H, brs), 6.66-6.68(2H, m), 6.81-6.84(2H, m), 7.01-7.04(2H, m), 7.10-7.13(2H, m).
407	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.28(3H, s), 4.80(1H, brs), 6.68-6.71(2H, m), 6.85-6.88(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 7.37-7.40(2H, m).
408	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 3.66(2H, q, J=7.1Hz), 4.75(1H, brs), 6.62-6.66(2H, m), 6.83-6.87(2H, m), 6.98-7.05(4H, m).
409	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.34(1H, bs), 4.49(4H, brs), 6.61-6.72(4H, m), 7.14-7.16(4H, m), 7.24-7.26(4H, m).
410	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 3.70(2H, q, J=7.1Hz), 4.87(1H, brs), 6.62-6.65(2H, m), 6.85-6.91(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.34-7.37(2H, m).
411	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-ClPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.17(3H, t, J=7.1Hz), 3.65(2H, q, J=7.1Hz), 4.73(1H, brs), 6.59-6.63(2H, m), 6.82-6.85(2H, m), 6.98-7.03(2H, m), 7.06-7.10(2H, m).
412	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.90(3H, s), 4.33(1H, brs), 4.40(2H, brs), 6.66-6.70(2H, m), 6.72-6.76(2H, m), 7.13-7.16(2H, m), 7.25-7.27(2H, m).
413	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.88(3H, s), 4.34(1H, brs), 4.36(2H, brs), 6.65-6.69(2H, m), 6.71-6.76(2H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.25-7.28(2H, m).
414	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.92(3H, s), 4.35(1H, brs), 4.46(2H, brs), 6.65-6.68(2H, m), 6.73-6.76(2H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.55-7.58(2H, m).
415	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 4.28(1H, brs), 4.39(2H, brs), 6.50-6.80(4H, m), 7.13-7.15(2H, m), 7.26-7.28(2H, m).
416	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.16(3H, t, J=7.0Hz), 3.38(2H, brs), 4.29(1H, brs), 4.45(2H, brs), 6.61-6.70(4H, m), 7.35-7.38(2H, m), 7.54-7.56(2H, m).
417	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.14(3H, t, J=7.0Hz), 3.35(2H, brs), 4.28(1H, brs), 4.36(2H, brs), 6.62-6.70(4H, m), 7.17-7.19(2H, m), 7.25-7.28(2H, m).
418	-COCH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.06(3H, s), 6.27(1H, brs), 6.69-6.80(2H, m), 7.08-7.33(7H, m).
419	-COCH <sub>3</sub>	4-ClPh-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.06(3H, s), 6.50(1H, brs), 6.63-6.85(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.18-7.38(4H, m).

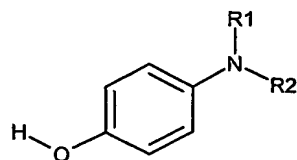


表 1 0



参考例	R1	R2	R3	NMR
420	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-F	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.22(3H, s), 5.02(1H, brs), 6.57-6.71(4H, m), 7.01-7.14(3H, m).
421	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	-F	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.20(3H, s), 5.02(1H, brs), 6.54-6.70(4H, m), 7.07-7.13(3H, m).
422	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.75(3H, s), 5.86(1H, brs), 6.69-6.72(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.18-7.31(5H, m).
423	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	-H	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.75(3H, s), 5.52(1H, brs), 6.73-6.76(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.16-7.18(2H, m), 7.26-7.29(2H, m).
424	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	-H	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.08(3H, s), 6.04(1H, brs), 6.83-6.86(2H, m), 7.09-7.12(2H, m), 7.37-7.40(2H, m), 7.56-7.59(2H, m).
425	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-H	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.07(3H, s), 6.60-6.92(3H, m), 6.98-7.30(6H, m).
426	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.24(3H, s), 4.63(1H, brs), 6.76-6.84(5H, m), 7.01-7.05(2H, m), 7.17-7.22(2H, m).
427	-COCH <sub>3</sub>	4-ClPh-	-F	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.07(3H, brs), 6.46-6.61(2H, m), 6.96-7.36(6H, m).
428	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-F	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.07(3H, brs), 6.48-6.62(2H, m), 6.90-7.42(6H, m).

表 1 1



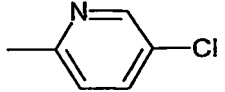
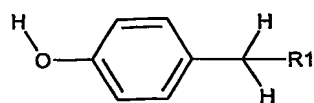
参考例	R1	R2	NMR or Ms
429	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.72(1H, brs), 4.89(2H, brs), 6.75-6.83(5H, m), 7.05-7.18(6H, m), 7.34-7.37(2H, m).
430	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.67(1H, brs), 4.95(2H, brs), 6.74-6.83(5H, m), 7.06-7.18(4H, m), 7.44-7.47(2H, m), 7.54-7.57(2H, m).
431	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4.64(1H, brs), 4.86(2H, brs), 6.74-6.82(5H, m), 7.04-7.08(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.26(4H, brs).
432	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.89(3H, s), 4.83(2H, s), 6.54(1H, brs), 6.82(4H, m), 7.09-7.12(2H, m), 7.20-7.26(2H, m).
433	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCO-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.46(3H, s), 6.28(1H, brs), 6.68-6.71(2H, m), 6.85-6.92(2H, m), 7.33-7.44(4H, m).
434	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCO-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.44(3H, s), 5.12(1H, brs), 6.67-6.72(2H, m), 6.88-6.91(2H, m), 7.13-7.16(2H, m), 7.21-7.24(2H, m).
435	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 6.71-6.76(2H, m), 7.48-7.52(4H, m), 8.02-8.05(2H, m), 9.25(1H, s), 10.10(1H, brs).
436	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.45(3H, s), 6.13(1H, brs), 6.69-6.72(2H, m), 6.87-6.89(2H, m), 6.99-7.02(2H, m), 7.31-7.34(2H, m).
437	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.97-2.06(2H, m), 2.85(3H, s), 3.42(2H, t, J=6.9Hz), 3.99(2H, t, J=6.0Hz), 4.28(1H, brs), 6.65-6.75(4H, m), 6.86-6.89(2H, m), 7.11-7.14(2H, m).
438	-H		219 (M+ - 1)

表 1 2



参考例	R1	NMR or Ms
439		Ms: 367 (M+)
440		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.96(3H, s), 4.43(2H, brs), 4.68(1H, s), 6.63-6.66(2H, m), 6.76-6.80(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.12-7.15(2H, m).
441		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.90(3H, brs), 4.83(2H, s), 5.88(1H, brs), 6.74-6.76(2H, m), 7.02-7.06(2H, m), 7.10-7.13(2H, m), 7.60-7.63(2H, m).
442		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 3.06(3H, s), 4.52(2H, s), 4.70(1H, s), 6.71-6.81(4H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.41-7.44(2H, m).
443		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.99(3H, s), 4.44(2H, s), 4.68(1H, s), 6.66-6.70(2H, m), 6.77-6.81(2H, m), 7.04-7.10(4H, m).
444		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 3.95(1H, brs), 4.21(2H, s), 4.69(1H, brs), 6.53-6.56(2H, m), 6.79-6.82(2H, m), 7.09-7.12(2H, m), 7.20-7.23(2H, m).
445		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.28(3H, brs), 4.71(1H, brs), 6.60-6.63(2H, m), 6.79-6.83(2H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.38-7.40(2H, m).
446		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 2.16(3H, s), 3.45(2H, s), 3.48(2H, s), 4.82(1H, brs), 6.76-6.79(2H, m), 7.14-7.22(4H, m), 7.35-7.38(2H, m).
447		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.03(1H, brs), 4.22(2H, s), 4.72(1H, brs), 6.56-6.69(2H, m), 6.80-6.83(2H, m), 7.01-7.04(2H, m), 7.21-7.24(2H, m).

## 実施例 1

2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

- 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2 g、13.56ミリモル)  
5 及びエピクロロヒドリン (1.38 g、14.91ミリモル) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (1.25 g、14.91ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水 (20 ml) を加え、塩化メチレン (15 ml) で2回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカ  
10 ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製して、微黄色油状物の2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (2.04 g、収率63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 3.51-3.70 (2H, m), 4.02-4.35 (4H, m), 7.92  
15 (1H, s)。

## 実施例 2

2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル) イミダゾールの製造

- 実施例1で製造した2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (2.04 g、8.5ミリモル) を塩化メチレン  
20 (20 ml) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) (2.04 ml、13.67ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を3規定塩酸 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) にて  
25 精製し、無色油状物の2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル) イミダゾール (190 mg、収率11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.55-2.69 (1H, m), 2.97 (1H, t,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 3.  
26-3.43 (1H, m), 3.94 (1H, dd,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 15.

0 Hz), 4.52 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 15.0 Hz), 7.88 (1H, s)。

### 実施例 3

2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロ

#### 5 イミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (6.78 g、46ミリモル) 及び4-ニトロ安息香酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (12 g、51ミリモル) を酢酸エチル (24 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (1.3 ml、9.2ミリモル) を加えて14時間加熱還流した。反応液を減  
10 圧下に濃縮し、残渣に塩化メチレン (40 ml) を加えて結晶化した。得られた結晶を濾取し、メタノール (120 ml) に溶解した。炭酸カリウム (318 mg、2.3ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、6規定塩酸 (0.8 ml) 及び硫酸マグネシウム (8 g) をこの順に加え、30分攪拌した。

不溶物をセライト濾過して除き、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル  
15 (6 ml) 及びトルエン (60 ml) を加えた。得られた結晶を濾取し、50℃にて乾燥して、白色粉末晶の2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (7.88 g、収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 4.04 (2  
20 H, s), 4.98 (1H, s), 5.10 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.29 (1H, s)。

### 実施例 4

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

25 実施例3で製造した2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (5.05 g、21.43ミリモル) のピリジン (10 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド (2.01 ml、25.72ミリモル) を加え、室温で1.5時間攪拌した。6N塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色油状物の

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチル  
プロピル)-4-ニトロイミダゾール (6.72 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (3H, s), 2.10 (1H, s), 3.11 (3H, s), 4.0  
5 8-4.23 (4H, m), 8.02 (1H, s)。

#### 実施例5

2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1 g、6.78ミリモル) 及  
10 びパラトルエンスルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (2.  
46 g、10.15ミリモル)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (1  
50 mg、0.66ミリモル) 及びアセトニトリル (10 ml) の混合物を8時  
間加熱還流した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルにより希釈し、飽和重曹水に  
より2回洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下  
15 にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸  
エチル=6/1) により精製し、微黄色オイルの2-クロロ-1-[2-ヒドロ  
キシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル]-  
4-ニトロイミダゾール (1.86 g、収率70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.25 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.80 (1H, s), 3.9  
1 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ),  
4.04-4.16 (2H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.  
76 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s)。

#### 実施例6

25 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダ  
ゾールの製造

実施例4で製造した2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニ  
ルオキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (6.72 g、21.  
43ミリモル) を、実施例2と同様に処理して、白色粉末結晶の2-クロロ-1

— (2-メチル-2-オキシラニルメチル) — 4-ニトロイミダゾール (5.6 g, 収率94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, s), 2.62 (2H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.78 (1  
5 H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.3  
8 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s)。

#### 実施例7

2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

10 実施例5で製造した2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール (1.11 g、2.84ミリモル) を用い、実施例2と同様の方法により、微黄色粉末結晶の2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (523 mg、収率85%) を得た。

15 得られた化合物の物性は、実施例6で得られた化合物の物性と同一であった。

#### 実施例8

(R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造

20 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (10 g、67.79ミリモル) 及び (R)-(-)-グリシジルトシレート (17.02 g、74.58ミリモル) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム (6.26 g、74.15ミリモル) を加えて3.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/2) にて精製して、微黄色油状  
25 物の (R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール (16.9 g、収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.47 (3H, s), 3.65 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.93-4.

3.3 (5H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s)。

### 实施例 9

(R) -2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル) イミダゾール

## 5 ルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1 g、6.78ミリモル) 及び (R) - (-) -グリシジルトシレート (1.7 g、7.45ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) (10 ml) に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム (600 mg、7.14ミリモル) を加え、11時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製し、微黄色油状物の (R) - 2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル) イミダゾール (1.45 g、収率57%) を得た。

15 光学純度 79.2% ee

$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = 42.55^{\circ} \quad (\text{濃度: } 1.262, \text{CHCl}_3)$$
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 61 (1H, t, J=2. 5Hz, 4. 3Hz), 2. 97 (1H, t, J=4. 3Hz), 3. 25-3. 34 (1H, m, ), 3. 95 (1H, dd, J=6. 4Hz, 15. 0Hz), 4. 51 (1H, dd, J=2. 6Hz, 15. 0Hz), 7. 88 (1H, s)。

## 实施例 10

(R) - 2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾールの製造

25 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (600 g、4.07モル) 及び (R)-4-ニトロ安息香酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1060 g、4.47モル) を酢酸エチル (2124 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (113.64 ml、0.82モル) を加えて16時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に酢酸エチル (530 ml)、ト



ルエン (5300 ml) を加えて結晶化した。得られた結晶を濾取し、メタノール (10.6 l) に溶解した。この溶液に炭酸カリウム (55.4 g、0.4 モル) を加え、室温で1時間攪拌した後、氷冷下、濃塩酸 (66 ml) 及び硫酸マグネシウム (671 g) をこの順に加え、30分攪拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (530 ml) 及びトルエン (5300 ml) を加えた。得られた結晶を濾取し、50℃にて乾燥して、淡茶粉末結晶の (R) - 2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾール (879.1 g、収率92%) を得た。

光学純度 99.0% ee

10  $[\alpha]_D^{27} = 17.38^\circ$  (濃度: 1.03, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.01 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 4.05 (2H, s), 5.01 (1H, s), 5.11 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.32 (1H, s)。

#### 15 実施例 11

(R) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 10 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾール (879 g、3.73 モル) をピリジン (1778 ml) に溶解し、5℃に冷却した。これに塩化メタンスルホニル (432.7 ml、5.59 モル) を15℃以下にて徐々に滴下した後、同温度で1時間攪拌した。これに6規定塩酸 (5500 ml) を30℃以下にて加え、氷冷下にて40分攪拌した。析出晶を濾取し、水、トルエンの順に洗浄し、一次晶を得た。また濾液より酢酸エチル (5リットル) にて2回抽出し、抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、トルエンを加えることにより得られた結晶を濾取し、二次晶を得た。一次晶及び二次晶を合わせ、60℃にて乾燥して、白色粉末結晶の (R) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾール (942.6 g、収率81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1. 12 (3H, s), 3. 23 (3H, s), 4. 09 (2H, s), 4. 13 (2H, s), 5. 60 (1H, br), 8. 34 (1H, s)。

#### 実施例 12

5 (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 11 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタン  
 ンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾール (942.  
 6 g、3 モル) を酢酸エチル (9426 ml) に懸濁し、これに DBU (494  
 10 ml、3. 3 モル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (5 リットル)  
 にて洗浄した。水層を酢酸エチル (5 リットル) により 2 回抽出した。抽出液と  
 有機相とを合わせ、飽和食塩水 (5 リットル) にて洗浄し、硫酸マグネシウムで  
 乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/2) にて精製し、白色粉末結晶の  
 15 (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニト  
 ロイミダゾール (600. 7 g、収率 92%) を得た。

光学純度 98. 8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 31. 11^\circ$  (濃度: 2. 02,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

20 1. 38 (3H, s), 2. 62 (1H, d,  $J=4. 0\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1  
 H, d,  $J=4. 0\text{ Hz}$ ), 4. 00 (1H, d,  $J=14. 9\text{ Hz}$ ), 4. 3  
 8 (1H, d,  $J=14. 9\text{ Hz}$ ), 7. 87 (1H, s)。

#### 実施例 13

(R) - 2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベ  
 25 ンゼンスルホニルオキシ) プロピル] - 4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (18. 4 g、125 ミリモ  
 ル) 及び (R) - 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニル  
 メチルエステル (36. 2 g、149 ミリモル) をアセトニトリル (150  
 ml) に懸濁し、これにベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (5. 7 g、

25 ミリモル) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色アモルファスの (R) -2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル] -4-ニトロイミダゾール (20.1 g, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.81 (1H, s), 3.90 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.04-4.14 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s)。

#### 実施例 14

(R) -2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾールの製造 (実施例 12 の化合物の別途合成法)

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.51 g、10.17 ミリモル) 及び (R) -4-メチルベンゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (3.70 g、15.25 ミリモル) をアセトニトリル (15 ml) に懸濁し、これにベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.23、1.02 ミリモル) を加え、10 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチル (40 ml) に溶解した。氷冷攪拌下、DBU (1.57 ml、10.17 ミリモル) を加え、更に室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3) にて精製し、微黄色油状物の (R) -2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾール (1.50 g、収率 68%) を得た。

#### 実施例 15

(S) -2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ) -2-メチルプロピル] イミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (3 g、20.34ミリモル) 及び (S)-4-ニトロ安息香酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (5.31 g、22.37ミリモル) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (0.57 ml、4.07ミリモル) を加え60-65  
5 °Cにて10時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (3 ml) 及びトルエン (30 ml) を加え、得られた結晶を濾取して、黄色粉末結晶の (S)-2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-メチルプロピル] イミダゾール (6.82 g、収率87%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 4.11-4.33 (4H, m), 5.61 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.31-8.45 (3H, m)。

#### 実施例16

15 (S)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例15で製造した (S)-2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-メチルプロピル] イミダゾール (6.8 g、17.67ミリモル) をメタノール (68 ml) に溶解し、炭酸カリウム (122 mg、0.88ミリモル) を加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷  
20 し6規定塩酸 (0.3 ml) 及び硫酸マグネシウム (3 g) をこの順に加え30分攪拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (3.4 ml) 及びトルエン (34 ml) を加え、得られた結晶を濾取して黄色粉末結晶の (S)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチル  
25 プロピル)-4-ニトロイミダゾール (4.09 g、収率97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.11 (1H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s)。

## 実施例 17

(S) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 16 で製造した (S) - 2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-  
5 -メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (4.05 g、16.9 ミリモ  
ル) をピリジン (8 ml) に溶解し、4℃まで冷却した。塩化メタンスルホニル  
(1.6 ml、20.28 ミリモル) を 15℃以下にて徐々に滴下し、更に同温  
度下にて 1 時間攪拌した。6 規定塩酸 (33 ml) を 30℃以下にて滴下した。  
反応混合物を塩化メチレン (20 ml) で 3 回抽出し、有機相を合わせ、水 (2  
10 0 ml) 及び飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、  
濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にトルエン (10 ml) を加え、得  
られた結晶を濾取して、白色粉末結晶の (S) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロ  
キシ-2-メチル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダ  
ゾール (3.04 g、収率 57%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.1  
3 (2H, s), 5.62 (1H, br), 8.34 (1H, s)。

## 実施例 18

(S) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニト  
20 ロイミダゾールの製造

実施例 17 で製造した (S) - 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチ  
ル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (3.0  
2 g、9.51 ミリモル) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、DBU (1.  
7 ml、11.41 ミリモル) を加え、室温下にて 1.5 時間攪拌した。反応液  
25 を 3 規定塩酸 30 ml、飽和食塩水 20 ml の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで  
乾燥した後、減圧濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) にて精製し、微黄色油状物の  
(S) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニト  
ロイミダゾール (1.89 g、収率 91%) を得た。

光学純度 93.2% ee

$[\alpha]_D^{27} = -29.15^\circ$  (濃度: 1.18,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, s), 2.63 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.79 (1  
5 H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.3  
8 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s)。

#### 実施例 19

2-tert-ブトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,  
1-b] オキサゾールの製造

10 2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (10g、63.3ミリモル)、2-  
tert-ブトキシメチルオキシラン (27ml、189ミリモル) 及び酢酸ナ  
トリウム (5.19g、189ミリモル) をエタノール (100ml) に懸濁し、  
この懸濁液を17時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。  
15 残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し  
た。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン/メタノール=50/1) にて精製し、白色粉末結晶の2-  
tert-ブトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-  
b] オキサゾール (3.2g、収率21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.18 (9H, s), 3.63-3.80 (2H, m), 4.22-4.36  
(2H, m), 5.27-5.42 (1H, m), 7.53 (1H, s)。

2-メチル-2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン、2-エチル-  
2-メトキシメトキシメチルオキシラン又は2-イソプロピル-2-メトキシメ  
トキシメチルオキシランを用い、実施例19と同様にして、実施例20～実施例  
25 22の化合物を製造した。

#### 実施例 20

2-(2-メトキシメトキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒ  
ドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

白色粉末結晶、収率48%、MS=257。

## 実施例 2 1

2-エチル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミ  
ダゾ [2, 1-b] オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率49%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.91 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.91 (2H, q,  $J=7.5$   
Hz), 3.24 (3H, s), 3.72 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.  
78 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=11.2$   
Hz), 4.23 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 8.  
10 10 (1H, s)。

## 実施例 2 2

2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド  
ロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率90%

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.94 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.16-2.32 (1H, m), 3.  
24 (3H, s), 3.76 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H,  
d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.25  
(1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 8.09 (1H,  
20 s)。

## 実施例 2 3

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシブチル)-4-ニト  
ロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (5.74 g、38.93ミリ  
25 モル) のエタノール (60 ml) 溶液に酢酸ナトリウム (3.51 g、42.8  
2ミリモル) 及び2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン (10.3 g、  
77.86ミリモル) を加え、13.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留  
去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、  
減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタ

ノール＝１００／１）にて精製した。塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の２－クロロ－１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシメトキシブチル）－４－ニトロイミダゾール（８．５１ｇ、収率７８％）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

１．６７（２Ｈ，ｍ），３．３８（３Ｈ，ｓ），３．４６（１Ｈ，ｄ， $J=2.4\text{ Hz}$ ），３．７８－３．８３（２Ｈ，ｍ），４．００（１Ｈ，ｄｄ， $J=7.6\text{ Hz}$ ， $14.3\text{ Hz}$ ），４．１１－４．２１（２Ｈ，ｍ），４．６３（２Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｓ）。

- 10 ２－メチル－２－メトキシメトキシメチルオキシランを用い、実施例２３と同様にして、実施例２４の化合物を製造した。

実施例２４

２－クロロ－１－（２－ヒドロキシ－３－メトキシメトキシプロピル）－４－ニトロイミダゾール

- 15 無色液体、収率６３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

１．２０（３Ｈ，ｓ），３．０８（１Ｈ，ｓ），３．４２（３Ｈ，ｓ），３．５３（２Ｈ，ｑ， $J=10.4\text{ Hz}$ ， $13.8\text{ Hz}$ ），４．６７（２Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ）。

- 20 実施例２５

２－（２－メトキシメトキシエチル）－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ[２，１－ｂ]オキサゾールの製造

実施例２３で製造した２－クロロ－１－（２－ヒドロキシ－４－メトキシメトキシ）ブチル－４－ニトロイミダゾール（８．４５ｇ、３０．２１ミリモル）の

- 25 １，４－ジオキサソ（１００ｍｌ）溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム（１．３３ｇ、３３．２３ミリモル）を加え、４０時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷して残渣に水を加えて、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝１００／１）にて精製し、塩化メチレン及びジイソプロピル



エーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の2-(2-メトキシメトキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(3.41 g、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 2.11-2.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75 (2H, dd,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 5.43-5.54 (1H, m), 7.53 (1H, s)。

- 実施例24で製造した2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールを用い、実施例25と同様にして、実施例26の化合物を製造した。

#### 実施例26

2-メトキシメトキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

- 15 微黄色粉末結晶、収率38%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.66 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.84 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, s), 7.52 (1H, s)。

#### 実施例27

(R)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

- 25 実施例10で製造した(R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(7.4 g、31ミリモル)を塩化メチレン(120 ml)に懸濁し、これにN-エチルジイソプロピルアミン(13.1 ml、74ミリモル)及びクロロメチルメチルエーテル(7.1 ml、74ミリモル)を加え、室温で46時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（塩化メチレン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し、微黄色液体の（R）－2－クロロ－1－（2－ヒドロキシ－3－メトキシメトキシ－2－メチルプロピル）－4－ニトロイミダゾール（6.0 g、収率69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.20 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 3.55 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 8.01 (1H, s)。

#### 実施例28

- 10 (R)－2－メトキシメトキシメチル－2－メチル－6－ニトロ－2,3－ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

- 実施例27で製造した（R）－2－クロロ－1－（2－ヒドロキシ－3－メトキシメトキシ－2－メチルプロピル）－4－ニトロイミダゾール（6.0 g、21ミリモル）のDMF（30ml）溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム（1.0 g、25ミリモル）を加え、室温で1,5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄して、黄色固体の（R）－2－メトキシメトキシメチル－2－メチル－6－ニトロ－2,3－ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール（3.1 g、収率59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 20 1.66 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.84 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, s), 7.52 (1H, s)。

#### 実施例29

- 25 2－クロロ－1－（5－アセトキシ－2－ヒドロキシ－2－メチルペンチル）－4－ニトロイミダゾールの製造

2－クロロ－4－ニトロ－1H－イミダゾール（6.8 g、43ミリモル）、2－（3－アセトキシプロピル）－2－メチルオキシラン（5.8 g、39.3ミリモル）及び酢酸ナトリウム（3.9 g、47.6ミリモル）をエタノール

(60 ml) に懸濁し、この懸濁液を終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、淡茶油状物の2-クロロ-1-

5 (5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル)-4-ニトロイミダゾール (9.5 g、収率79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.21 (3H, s), 1.50-1.81 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.91-4.12 (4H, m), 8.02 (1H, s)。

#### 10 実施例30

2-(3-アセトキシプロピル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例29で製造した2-クロロ-1-(5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル)-4-ニトロイミダゾール (9.5 g、31.1ミリモ  
15 ル) を用い、実施例25と同様の方法により、微橙色粉末の2-(3-アセトキシ) プロピル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (5.2 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.67 (3H, s), 1.67-2.00 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.91-4.14 (4H, m), 7.52 (1H, s)。  
20

#### 実施例31

2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例25で製造した2-(2-メトキシメトキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (0.2 g、0.822ミリ  
25 モル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、更に室温で終夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、メタノール及びジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の2-(2-ヒドロキシ

エチル) -6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
(0.11 g、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.92-2.14 (2H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 4.05  
5 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $10.6\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, dd,  $J=$   
7.6 Hz,  $10.6\text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, t,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 5.3  
8-5.53 (1H, m), 8.12 (1H, s)。

### 実施例32

2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b]

### 10 オキサゾールの製造

実施例19で製造した2-tert-ブトキシメチル-6-ニトロ-2, 3-  
ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (5.82 g、24.1ミリモ  
ル) を用い、実施例31と同様に反応を行い、白色粉末結晶の2-ヒドロキシメ  
チル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (4.

15 25 g、収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.55-3.67 (1H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 4.12  
(1H, dd,  $J=6.5\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, t,  $J=1$   
0.4 Hz), 5.25-5.50 (2H, m), 8.11 (1H, s)。

### 20 実施例33

2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例26で製造した2-メトキシメトキシメチル-2-メチル-6-ニトロ  
-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (4.14 g、38ミ  
25 リモル) を用い、実施例31と同様に反応を行い、微黄色粉末結晶の2-ヒドロ  
キシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-  
b] オキサゾール (2.17 g、収率64%)を得た。

融点 166-168°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 51 (3H, s), 3. 53 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 3. 64 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 4. 03 (1H, d,  $J=10.6$  Hz), 4. 24 (1H, d,  $J=10.6$  Hz), 5. 40 (1H, br), 8. 10 (1H, s)。

#### 5 実施例 34

2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 20 で製造した 2-(2-メトキシメトキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (13. 4 g、  
10 52. 1 ミリモル) を用い、実施例 31 と同様に反応を行い、微黄色粉末結晶の 2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (2. 32 g、収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 58 (3H, s), 1. 93-2. 17 (2H, m), 3. 59 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4. 04 (1H, d  $J=10.9$  Hz), 4. 33 (d, 1H,  $J=10.9$  Hz), 8. 11 (1H, s)。

#### 実施例 35

2-エチル-2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

20 実施例 21 で製造した 2-エチル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (21. 5 g、83. 7 ミリモル) をメタノール (430 ml) に懸濁し、これに濃塩酸 (2. 15 ml) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、析出物を濾取して、  
25 ヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (7. 14 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0. 89 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1. 95 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 3. 53-3. 69 (2H, m), 4. 08 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 4. 21 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 5. 39 (t, 1H,  $J=$

5. 6 Hz), 8. 09 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 35 と同様にして、実施例 36 の化合物を製造した。

### 実施例 36

5 2-ヒドロキシメチル-2-イソプロピル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率 50%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0. 91 (6H, d,  $J=6. 9$  Hz), 2. 12-2. 23 (1H, m), 3. 60-3. 77 (2H, m), 4. 16 (2H, s), 5. 35 (1H, t,  $J=5. 6$  Hz), 8. 08 (1H, s)。

### 実施例 37

(R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

15 実施例 28 で製造した (R)-2-メトキシメトキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (3. 1 g、1. 3 ミリモル) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、更に室温で 25 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを加え、減圧濃縮した。残渣に 2-プロパノールを加え、析出晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、微黄色粉末結晶の (R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (1. 2 g、収率 46%) を得た。

融点 162-163°C

光学純度 97% ee

25  $[\alpha]_D^{26} = -19. 01^\circ$  (濃度: 0. 526, DMSO)。

### 実施例 38

2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 30 で製造した 2-(3-アセトキシプロピル)-2-メチル-6-ニ

トロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (3.2 g、11.88ミリモル)、炭酸カリウム (320mg、2.32ミリモル) 及びメタノール (35ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=25  
5 /1) にて精製し、微黄色粉末の2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (2.1g、78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67-1.72 (5H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 3.51  
10 -3.65 (2H, m), 4.01 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.15  
(1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s)。

### 実施例39

メタンスルホン酸3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピルエステルの製造

15 実施例38で製造した2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニ  
トロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (2.1g、9.  
24ミリモル)、トリエチルアミン (2.8g、20.09ミリモル)、4-ジ  
メチルアミノピリジン (50mg、0.41ミリモル) 及び塩化メチレン (80  
ml) の混合物に氷冷下にて、メタンスルホンクロリド (1.4ml、18.  
20 09ミリモル) を塩化メチレン10mlに溶解した溶液を徐々に滴下し、室温で  
終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に10%塩酸を加え、氷冷下にて30分攪  
拌した。析出晶を濾取し、水洗することにより、白色粉末のメタンスルホン酸3  
-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
ゾール-2-イル) プロピルエステル (2.6g、収率92%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.58 (3H, s), 1.65-2.02 (4H, m), 3.17 (3H,  
s), 4.05-4.26 (4H, m), 8.12 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例39と同様にして、実施例40～実施例42  
の化合物を製造した。

## 実施例 40

メタンスルホン酸 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
ゾール-2-イルメチルエステル

微黄色粉末、収率 82%

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.25 (3H, s), 4.11 (1H, dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 11.0  
Hz), 4.47 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 4.55-4.70 (2H,  
m), 5.60-5.75 (1H, m), 8.14 (1H, s)。

## 実施例 41

10 メタンスルホン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-  
b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

微黄色粉末、収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.64 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.17 (1H, d,  $J=11.$   
15  $2\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, br),  
8.14 (1H, s)。

## 実施例 42

メタンスルホン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル

20 微黄色粉末、収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.61 (3H, s), 2.38 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.19 (3  
H, s), 4.11 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J$   
=11.0 Hz), 4.36 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H,  
25 s)。

## 実施例 43

5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-  
メチルペンタン酸 tert-ブチルエステルの製造

3-(2-メチル-2-オキシラニル) プロピオン酸 tert-ブチルエステ



ル (1.00 g、5.39ミリモル) 及び2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミ  
 ダゾール (0.53 g、3.59ミリモル) のエタノール (5 ml) 懸濁液に酢  
 酸ナトリウム (0.59 g、7.18ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。  
 不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
 5 グラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、微黄色油  
 状物の5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキ  
 シ-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル (0.94 g、収率78  
 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.17 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.78-1.87 (2H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 3.59 (1H, br), 3.99 (2H, s), 8.06 (1H, s)。

#### 実施例44

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサ  
 15 サゾール-2-イル) プロピオン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例43で製造した5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イ  
 ル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル (0.  
 93 g、2.79ミリモル) の1,4-ジオキサン (10 ml) 溶液に氷冷攪拌  
 下、水素化ナトリウム (0.12 g、3.07ミリモル) を加え、7.5時間加  
 20 熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出して硫酸マグ  
 ネシムで乾燥後、減圧濃縮した。ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の3-  
 (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾ  
 ール-2-イル) プロピオン酸tert-ブチルエステル (0.35 g、42  
 %) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.12-2.25 (2H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 3.98 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 4.10 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 7.52 (1H, s)。

#### 実施例45

3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸の製造

実施例44で製造した3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステル (0.72 g、2.42ミリモル) の塩化メチレン (14 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、更に30分間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールと塩化メチレンで結晶化し、微黄色固体の3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸 (0.30 g、51%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 1.91-2.09 (1H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.41-2.74 (2H, m), 3.89 (2H, s), 7.96 (1H, s), 12.19 (1H, br)。

#### 実施例46

15 2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾオキサゾールの製造

実施例33で製造した2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (0.32 g、1.6ミリモル) のDMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (77 mg、1.9ミリモル) を加え、更に0℃で30分間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下、2-クロロベンゾオキサゾール (0.30 g、1.9ミリモル) のDMF (3 ml) 溶液を加え、更に室温で44時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、アセトニトリル及びイソプロパノールで再結晶し、微黄色固体の2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾオキサゾール (0.20 g、39%) を得た。  
融点 200-203℃。

#### 実施例47

(R) - 2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾオキサゾールの製造

実施例 37 で製造した (R) - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (0.40 g、2.50 ミリモル) の DMF (4 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.1 g、2.4 ミリモル) を加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下、2 - クロロベンゾオキサゾール (0.38 g、2.4 ミリモル) の DMF (4 ml) 溶液を加え、更に室温で 48 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。アセトニトリル及びイソプロパノールで再結晶し、微黄色固体の (R) - 2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾオキサゾール (0.15 g、収率 24%) を得た。

融点 232 - 233℃

光学純度 > 99.5% ee

15  $[\alpha]_D^{26} = +11.20^\circ$  (濃度: 0.518, DMSO)。

実施例 48

2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルチオ) ベンゾオキサゾールの製造

2 - メルカプトベンゾオキサゾール (200 mg、1.3 ミリモル) 及び DMF (3 ml) の混合物に水素化ナトリウム (50 mg、1.25 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。次に、この反応液に、実施例 41 で製造したメタンスルホン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステル (330 mg、1.2 ミリモル) を加え、60 - 70℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、5% 苛性ソーダにより洗浄し、3 25 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、白色粉末の 2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルチオ) ベンゾオキ

サゾール (37 mg、収率9%) を得た。

融点 163–166°C。

#### 実施例49

2-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-  
5 b] オキサゾール-2-イル) エチルチオ] ベンゾオキサゾールの製造

実施例42で製造したメタンスルホン酸2-(2-メチル-6-ニトロ-2,  
3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル  
(300 mg、1ミリモル) を用い、実施例48と同様の方法により、白色粉末  
結晶の2-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2,  
10 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルチオ] ベンゾオキサゾール (296  
mg、収率83%) を得た。

融点 174–175°C。

#### 実施例50

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-  
15 (1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ) プロパン-2-オールの  
製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.2 g、8.13ミリモ  
ル)、5-(2-メチル-2-オキシラニルメチルチオ) -1-フェニル-1H-  
テトラゾール (1.9 g、7.65ミリモル)、酢酸ナトリウム (700 mg、  
20 8.53ミリモル) 及びエタノール (20 ml) の混合物を終夜加熱還流した。  
反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにより  
2回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水により2回洗浄後、水、飽和食塩水  
の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノ  
ール=50/1) により精製し、微黄色粉末の1-(2-クロロ-4-ニトロイ  
ミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-(1-フェニル-1H-テトラゾー  
ル-5-イルチオ) プロパン-2-オール (2.1 g、収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 3.54 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3.62

(1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, s), 4.58 (1H, s), 7.50–7.67 (5H, m), 8.08 (1H, s)。

#### 実施例 5 1

2-メチル-6-ニトロ-2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル  
5 チオメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 5 0 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)  
プロパン-2-オール (2.1 g、5.3 ミリモル) 及び 1,4-ジオキサン  
(40 ml) の混合物に水素化ナトリウム (220 mg、5.5 ミリモル) を加  
10 え、24 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に  
水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水、飽和食塩水の  
順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチ  
ル=1/1) により精製し、淡茶粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-(1-フ  
15 エニル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-2,3-ジヒドロイミダ  
ゾ [2, 1-b] オキサゾール (500 mg、26%) を得た。

融点 140–147°C。

#### 実施例 5 2

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾ  
20 ール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert-ブチルエステルの製  
造

トリホスゲン (0.30 g、0.76 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml)  
溶液に氷冷攪拌下、グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 (0.52 g、2.  
27 ミリモル) の塩化メチレン (5 ml) 溶液及び N-エチルジイソプロピルア  
25 ミン (1.05 ml、4.53 ミリモル) を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。  
不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。これを実施例 3 3 で製造した 2-  
ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,  
1-b] オキサゾール (0.30 g、1.51 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶  
液に氷冷攪拌下加え、更に塩化第一銅 (75 mg、0.76 ミリモル) を加え、

更に室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗  
 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）により精製し、白色固体  
 の（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサ  
 5 ズール-2-イルメトキシカルボニルアミノ）酢酸 *tert*-ブチルエステル  
 （40mg、収率7%）を得た。

融点 104-106℃。

### 実施例53

（4-モルホリノフェニル）カルバミン酸6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダ  
 10 ズ[2,1-*b*]オキサズール-2-イルメチルエステルの製造

4-モルホリノアニリン（0.40g、2.24ミリモル）のTHF（4  
 ml）溶液に氷冷攪拌下、1,1'-カルボニルジイミダズール（0.44g、  
 2.69ミリモル）を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジエ  
 チルエーテルで洗浄した。濾液を実施例32で製造した2-ヒドロキシメチル-  
 15 6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサズール（0.30  
 g、1.62ミリモル）のDMF（3ml）溶液に氷冷攪拌下加え、更に塩化銅  
 （75mg、0.76ミリモル）を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液に  
 水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／アセト  
 20 ン＝9／1）により精製し、塩化メチレン及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体の  
 （4-モルホリノフェニル）カルバミン酸6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダ  
 ズ[2,1-*b*]オキサズール-2-イルメチルエステル（34mg、収率5  
 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

25 2.93-3.09 (4H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.13  
 (1H, dd,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $10.9\text{ Hz}$ ), 4.34-4.55 (3H,  
 m), 5.55-5.73 (1H, m), 6.77-6.95 (2H, m), 7.  
 18-7.41 (2H, m), 8.15 (1H, s), 9.52 (1H, br)。

### 実施例54

4-クロロフェニルカルバミン酸2-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステルの製造

実施例31で製造した2-ヒドロキシエチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ  
イミダゾ[2,1-b]オキサゾール(0.2g、1.0ミリモル)のDMF

- 5 (5ml)溶液に氷冷攪拌下、4-クロロフェニルイソシアネート(169ml、  
1.1ミリモル)及び塩化銅(50mg、0.5ミリモル)を加え、室温で4時  
間攪拌した。氷冷し、10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫  
酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フイー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製し、塩化メチレン  
10 及びジイソプロピルエーテルで結晶化し、白色固体の4-クロロフェニルカルバ  
ミン酸2-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
-2-イル)エチルエステル(0.16g、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 2.16-2.38 (2H, m), 4.08 (1H, dd,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 1  
15 0.6 Hz), 4.16-4.36 (2H, m), 4.47 (1H, dd,  $J=$   
7.4 Hz, 10.6 Hz), 5.44-5.55 (1H, m), 7.30-7.  
36 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 8.14 (1H, s),  
9.83 (1H, br)。

- フェニルイソシアネートと2-ヒドロキシエチル-2-メチル-6-ニトロ-  
20 2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール、2-エチル-2-ヒド  
ロキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾ  
ール又は2-ヒドロキシメチル-2-イソプロピル-6-ニトロ-2,3-ジヒ  
ドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールを用い、実施例54と同様にして、実  
施例55~実施例57の化合物を製造した。また2-ヒドロキシメチル-2-メ  
25 チル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールと3  
-フルオロフェニルイソシアネート又は4-tert-ブトキシカルボニルフェ  
ニルイソシアネートを用い、実施例54と同様にして、実施例58及び実施例5  
9の化合物を製造した。

実施例55

フェニルカルバミン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル

黄色固体、収率 17%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.63 (3H, s), 2.30 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 4.21-4.32 (3H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s), 9.60 (1H, br)。

#### 実施例 56

- 10 フェニルカルバミン酸 2-エチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率 60%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.89-2.11 (2H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 6.99 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.23-7.29 (2H, m), 7.34-7.55 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.70 (1H, br)。

#### 実施例 57

- 20 フェニルカルバミン酸 2-イソプロピル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率 73%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 0.97 (6H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ), 2.25-2.39 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 6.99 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.52 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.67 (1H, br)。

#### 実施例 58

3-フルオロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ



イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率 71%

融点 168-169℃。

#### 実施例 59

- 5 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸 tert-ブチルエステル

白色固体、収率 32%

融点 177-178℃。

#### 10 実施例 60

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸の製造

- 15 実施例 59 で製造した 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸 tert-ブチルエステル (185 mg、0.44 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、白色固体の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸を (50 mg、収率 31%) 得た。

融点 248℃ (分解)。

#### 実施例 61

- 25 4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1.1 g、4.4 ミリモル) 及び 2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.35 g、2.2 ミリモル) をエタノール (1 ml) に懸濁し、室温で 24 時間攪拌し、更に酢酸ナトリウム (0.36 g、4.4 ミリモル) 及びエタノー

ル (2 ml) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。塩化メチレン及びジエチルエーテルで結晶化させ、微灰色固体の 4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.17 g、収率 22%) を得た。

融点 179-181°C。

### 実施例 6 2

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1.7 g、6.6 ミリモル) 及び 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.98 g、6.6 ミリモル) をエタノール (10 ml) に懸濁し、酢酸ナトリウム (0.85 g、10 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.7 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, br), 3.28 (3H, s), 3.78-4.28 (4H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.90 (1H, br)。

### 25 実施例 6 3

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 6 2 で製造した N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸

3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.7 g、6.6ミリモル) の1,4-ジオキサン (30 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.32 g、7.9ミリモル) を加え、12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷して水を加え、  
5 塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、塩化メチレンとエタノールで結晶化し、白色固体のN- (4-クロロフェニル) -N-メチルカルバミン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.88 g、収率36%) を得た。

10 融点 146-148°C。

#### 実施例64

(R) -4-クロロフェニルカルバミン酸3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

実施例10で製造した (R) -2-クロロ-1- (2,3-ジヒドロキシ-2-  
15 -メチルプロピル) -4-ニトロイミダゾール (1.5 g、6.5ミリモル) のTHF (30 ml) 懸濁液に4-クロロフェニルイソシアネート (1.3 g、8.5ミリモル) のTHF (15 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.1 ml) を加え、更に室温で19時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により  
20 精製し、白色固体の (R) -4-クロロフェニルカルバミン酸3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.1 g、収率83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.2  
25 9-7.39 (2H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.86 (1H, br)。

種々の対応するフェニルイソシアネート化合物を用い、実施例64と同様にして、実施例65～実施例69の化合物を製造した。またベンジルイソシアネートまたはメチルイソシアネートを用い、実施例64と同様にして、実施例70及び

実施例 7 1 の化合物を製造した。

実施例 6 5

(R) - 3 - クロロフェニルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

5 収率 4 1 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  p p m :

1. 1 5 (3H, s) , 4. 0 0 (2H, s) , 4. 1 3 (2H, s) , 5. 4 1 (1H, s) , 7. 0 4 - 7. 0 9 (1H, m) , 7. 2 9 - 7. 4 1 (2H, m) , 7. 5 5 - 7. 6 6 (1H, m) , 8. 3 3 (1H, s) , 9. 9 3 (1  
10 H, b r) 。

実施例 6 6

(R) - 4 - ブロモフェニルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

収率 6 2 %

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  p p m :

1. 1 5 (3H, s) , 3. 9 9 (2H, s) , 4. 1 3 (2H, s) , 5. 4 0 (1H, s) , 7. 3 4 - 7. 5 3 (4H, m) , 8. 3 3 (1H, s) , 9. 8 6 (1H, b r) 。

実施例 6 7

20 (R) - 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

収率 8 3 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  p p m :

25 1. 1 6 (3H, s) , 4. 0 2 (2H, s) , 4. 1 4 (2H, s) , 5. 4 2 (1H, s) , 7. 5 8 - 7. 7 4 (4H, m) , 8. 3 4 (1H, s) , 1 0. 1 4 (1H, b r) 。

実施例 6 8

(R) - 4 - トリフルオロメトキシフェニルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4

ーニトロイミダゾールー１－イル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル

収率５８％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

5 1. 15 (3H, s), 3. 99 (2H, s), 4. 13 (2H, s), 5. 41 (1H, s), 7. 31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 33 (1H, s), 9. 92 (1H, br)。

#### 実施例６９

10 (R)ー４－フルオロフェニルカルバミン酸３－(２－クロロー４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル

収率９５％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 15 (3H, s), 3. 98 (2H, s), 4. 12 (2H, s), 5. 39 (1H, s), 7. 10ー7. 17 (2H, m), 7. 45ー7. 51 (2H, 15 m), 8. 33 (1H, s), 9. 73 (1H, br)。

#### 実施例７０

(R)ーベンジルカルバミン酸３－(２－クロロー４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル

収率７２％

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 20 (3H, s), 3. 61 (1H, br), 3. 97ー4. 04 (3H, m), 4. 23 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 4. 70ー4. 89 (1H, m), 7. 13ー7. 39 (5H, m), 8. 01 (1H, s)。

#### 実施例７１

25 (R)ーメチルカルバミン酸３－(２－クロロー４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル

収率７３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 21 (3H, s), 2. 80 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3. 57 (1

H, br), 3.98–4.16 (3H, m), 4.24 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.72–4.91 (1H, m), 8.03 (1H, s)。

#### 実施例 7 2

(R)–N–メチル–N–(4–トリフルオロメトキシベンジル)カルバミン酸  
5 3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–  
メチルプロピルエステルの製造

N–メチル–N–(4–トリフルオロメトキシベンジル)カルバミルクロリド  
(2.05 g、7.65ミリモル)のトルエン(40 ml)懸濁液に実施例 1 0  
で製造した(R)–2–クロロ–1–(2, 3–ジヒドロキシ–2–メチルプロ  
10 ピル)–4–ニトロイミダゾール(2.16 g、9.18ミリモル)、N–エチ  
ルジイソプロピルアミン(2.67 ml、15.30ミリモル)及び4–ジメチ  
ルアミノピリジン(0.19 g、1.53ミリモル)を加え、100℃で3.5  
時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
15 (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)により精製し、無色油状物の(R)–N–  
メチル–N–(4–トリフルオロメトキシベンジル)カルバミン酸3–(2–  
クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロ  
ピルエステル(2.74 g、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.25 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.87–4.17 (4H,  
m), 4.44 (2H, s), 7.18–7.25 (4H, m), 8.05 (1  
H, s)。

#### 実施例 7 3

(R)–N–メチル–N–(4–トリフルオロメトキシベンジル)カルバミン酸  
25 2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ[2, 1–b]オキサゾー  
ル–2–イルメチルエステルの製造

実施例 7 2で製造した(R)–N–メチル–N–(4–トリフルオロメトキシ  
ベンジル)カルバミン酸3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イ  
ル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル(2.74 g、5.87ミ

リモル) のDMF (20 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (0.28 g、7.04ミリモル) を加え、更に0℃で1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。イソプロパノールで再結晶し、白色固体の  
 5 (R) -N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸  
 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (1.40 g、収率55%) を得た。

融点 123-124℃。

#### 実施例74

(R) -N-(4-クロロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバミン酸3-  
 10 (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メ  
 チルプロピルエステルの製造

N-(4-クロロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバモイルクロリド (1.  
 56 g、6.05ミリモル) のトルエン (10 ml) 懸濁液に実施例10で製造  
 した (R) -2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)  
 15 -4-ニトロイミダゾール (0.95 g、4.03ミリモル) 、N-エチルジイ  
 ソプロピルアミン (1.45 ml、8.06ミリモル) 及び4-ジメチルアミノ  
 ピリジン (0.10 g、0.81ミリモル) を加え、100℃で3時間撹拌した。  
 反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、  
 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢  
 20 酸エチル=9/1) により精製し、白色アモルファスの (R) -N-(4-クロ  
 ロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロ  
 イミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.  
 75 g、収率40%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0.78-1.22 (6H, m), 1.24-1.48 (2H, m), 1.54  
 -1.67 (1H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 2.87-3.1  
 3 (1H, m), 3.72-3.98 (3H, m), 4.00-4.24 (2H,  
 m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.  
 80 (1H, br)。

## 実施例 7 5

(R) -N-(4-クロロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

- 5 実施例 7 4 で製造した (R) -N-(4-クロロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0. 75 g、1. 59 ミリモル) の DMF (7 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (76 mg、1. 91 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 0. 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をイソプロパノールで再結晶し、白色固体の (R) -N-(4-クロロフェニル) -N-シクロヘキシルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0. 53 g、収率 77%) を得た。
- 15 融点 175-177℃。

## 実施例 7 6

(R) -N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) カルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

- 20 実施例 10 で製造した (R) -2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾール (0. 82 g、3. 48 ミリモル) のトルエン (10 ml) 懸濁液に N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) カルバモイルクロリド (1. 33 g、5. 23 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (1. 2 ml、6. 97 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (85 mg、0. 70 ミリモル) を加え、100℃ で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、微黄色アモルファスの (R) -N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル) カルバミン酸 3-(2-クロロ-4
- 25



ーニトロイミダゾールー１－イル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル (1.04 g、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 5.39 (1H, s), 7.37-7.40 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 8.25 (1H, s)。

#### 実施例 77

(R)ーNーメチルーNー(4ートリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸  
2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] オキサゾー  
10 ルー2ーイルメチルエステルの製造

実施例 76 で製造した (R)ーNーメチルーNー(4ートリフルオロメトキシ  
フェニル)カルバミン酸3ー(2ークロロー4ーニトロイミダゾールー1ーイ  
ル)ー２－ヒドロキシー２－メチルプロピルエステル (4.50 g、9.94 ミ  
リモル) のDMF (13.5 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.  
15 48 g、11.9 ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に水及  
び酢酸エチルを加えて析出物を濾取した。粗結晶をイソプロパノールから再結晶  
し、微黄色固体の (R)ーNーメチルーNー(4ートリフルオロメトキシフェニ  
ル)カルバミン酸2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダゾ [2, 1  
ーb] オキサゾールー2ーイルメチルエステル (2.95 g、収率71%) を得  
20 た。

融点 144-145°C

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_{\text{D}24} = 7.68^\circ$  (濃度: 0.938, CHCl<sub>3</sub>)。

対応する出発原料を用い、実施例 77 と同様にして、実施例 78 及び実施例 7  
25 9 の化合物を製造した。

#### 実施例 78

(R)ーメチルカルバミン酸2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダ  
ゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2ーイルメチルエステル

収率26%、融点 175-178°C。

## 実施例 79

(R) - ジエチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

収率 27%、融点 196-197°C。

## 5 実施例 80

(R) -N-(4-クロロフェニル) -N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

- 実施例 64 で製造した (R) -4-クロロフェニルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.5 g、3.8 ミリモル) の DMSO (40 ml) 溶液にヨードメタン (0.71 ml、11.4 ミリモル) 及び水酸化カリウム (0.64 g、11.4 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷冷して 10% 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、イソプロパノールで再結晶し、白色固体の (R) -N-(4-クロロフェニル) -N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.67 g、収率 60%) を得た。

- 20 融点 131-133°C

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 22.86^\circ$  (濃度: 1.028, CHCl<sub>3</sub>)。

## 実施例 81

- (R) -ビス(4-クロロフェニル) カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造
- 25

実施例 37 で製造した (R) -2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (0.30 g、1.5 ミリモル) の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、ピリジン (0.

3.7 ml、4.5 mmol) 及びトリホスゲン (0.16 g、0.5 mmol) を加え、更に室温で2.5時間攪拌した。反応液にビス (4-クロロフェニル) アミン (0.39 g、1.6 mmol) を加え、更に室温で20時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウム  
5 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=19/1) により精製し、イソプロパノールで再結晶し、白色固体の (R)-ビス (4-クロロフェニル) カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (82 mg、収率12%) を得た。

10 融点 200-201°C。

#### 実施例 82

ピペリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 33 で製造した 2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (0.3 g、1.5 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、ピリジン (0.37 ml、4.5 mmol) 及びトリホスゲン (0.18 g、0.6 mmol) を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、ピペリジン (0.16 ml、1.7 mmol) を加え、更に室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩酸を  
15 加え、不溶物を濾過して除き、塩化メチレンで洗浄した。濾液を分液し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2) により精製し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで再結晶し、白色固体のピペリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (65 mg、収率14%) を得た。  
25

融点 152-154°C。

#### 実施例 83

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メ

# チルプロピルエステルの製造

- 実施例 3 で製造した 2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (0.30 g、1.3 ミリモル) のトルエン (5 ml) 懸濁液に 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド (0.26 g、0.85 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.30 ml、1.7 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (21 mg、0.17 ミリモル) を加え、100℃で 2.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.24 g、収率 55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.26 (3H, s), 3.02-3.17 (4H, m), 3.39-3.72 (4H, m), 3.91 (1H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 4.34 (1H, d, J=12.3 Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

## 実施例 8 4

- 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

- 実施例 8 3 で製造した 4-(4-トリフルオロメチトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.24 g、0.47 ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (23 mg、0.56 ミリモル) を加え、更に 0℃で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、ジイソブ

ロピルエーテルで洗浄し、白色固体の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸2-メチル6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの(0.13g、収率58%)を得た。

5 融点 138-140℃。

#### 実施例85

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジーン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

- 10 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジーン-1-カルボニルクロリド(0.10g、0.38ミリモル)のトルエン(3ml)懸濁液に、実施例3で製造した2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(0.13g、0.57ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.13ml、0.76ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg、0.08ミリモル)を加え、2.5時間100℃で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)により精製し、無色油状物の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジーン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.11g、収率59%)を得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.26 (3H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 3.93-4.24 (5H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。
- 25

#### 実施例86

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジーン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 85 で製造した 4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.11 g、0.23 ミリモル) の DMF (1 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (11 mg、0.28 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=4/1) により精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の 4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.04 g、収率 39%) を得た。

融点 113-115℃。

#### 実施例 87

15 (R) -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-クロロカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.34 g、13.42 ミリモル) のトルエン (70 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R) -2-クロロ-1- (2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) -4-ニトロイミダゾール (4.43 g、18.79 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (4.68 ml、26.84 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.33 g、2.68 ミリモル) を加え、100℃ で 4.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
25 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル=45/45/10) により精製し、無色油状物の (R) -4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルを (4.12 g、収率 69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 23 (3H, s), 1. 47 (9H, s), 3. 33–3. 50 (8H, m), 3. 91 (1H, s), 3. 99–4. 16 (3H, m), 4. 30 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 8. 04 (1H, s)。

- 5 4- (4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-カルボニルクロライドまたは4- [3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル] ピペラジン-1-カルボニルクロライドを用い、実施例87と同様にして、実施例88及び実施例89の化合物を製造した。

#### 実施例88

- 10 (R)-2-クロロ-1- {3- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル} -4-ニトロイミダゾール

収率81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1. 24 (3H, s), 3. 28–3. 61 (8H, m), 3. 89 (1H, s), 4. 00–4. 20 (3H, m), 4. 31 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 5. 14 (2H, s), 7. 22 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 39 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8. 04 (1H, s)。

#### 実施例89

- 20 (R)-2-クロロ-1- {3- [4- [3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルカルボニル] ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル} -4-ニトロイミダゾール

収率95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 1. 24 (3H, s), 3. 33–3. 61 (8H, m), 3. 90 (1H, s), 3. 99–4. 17 (3H, m), 4. 31 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 4. 79 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6. 39 (1H, dt,  $J=6.1\text{ Hz}, 15.9\text{ Hz}$ ), 6. 67 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7. 39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 49 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),

8. 04 (1H, s)。

#### 実施例 90

(R) - 4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ

#### 5 ピルエステルの製造

4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (2. 20 g、8. 05 ミリモル) のトルエン (30 ml) 懸濁液に、実施例 10 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 2 - メチル) プロピル - 4 - ニトロイミダゾール (2. 28 g、9. 66 ミリモル)、N - エチルジイソ

- 10 プロピルアミン (2. 81 ml、16. 10 ミリモル) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0. 20 g、1. 61 ミリモル) を加え、3 時間 100℃ で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / 酢酸エチル = 9 / 1) により精製し、黄色油状物の (R) - 4 - (4 - クロロベンジル)
- 15 ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (1. 82 g、収率 48 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 23 (3H, s), 2. 17 - 2. 50 (4H, m), 2. 55 (1H, s), 3. 26 - 3. 52 (6H, m), 3. 98 - 4. 20 (3H, m), 4. 30 (1H, d,  $J = 12. 4 \text{ Hz}$ ), 7. 23 - 7. 32 (4H, m), 8. 05 (1H, s)。
- 20

対応する出発原料を用い、実施例 90 と同様にして、実施例 91 及び実施例 92 の化合物を製造した。

#### 25 実施例 91

(R) - 2 - クロロ - 1 - {3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン - 1 - イルカルボニルオキシ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル} - 4 - ニトロイミダゾール

収率 31%



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 23 (3H, s), 2. 24-2. 54 (4H, m), 3. 24-3. 50 (4H, m), 3. 56 (2H, s), 3. 97-4. 20 (3H, m), 4. 32 (1H, d,  $J=12.4\text{ Hz}$ ), 7. 45 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 5 7. 58 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, s)。

#### 実施例 9 2

(R) - 2-クロロ-1- {3- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル} -4-ニトロイミダゾール

10 収率 47%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 23 (3H, s), 2. 22-2. 54 (4H, m), 3. 30-3. 54 (4H, m), 3. 50 (2H, s), 3. 97-4. 16 (3H, m), 4. 32 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7. 15-7. 18 (2H, m), 7. 15 32-7. 36 (2H, m), 8. 05 (1H, s)。

#### 実施例 9 3

(R) - 4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

20 実施例 10 で製造した (R) - 2-クロロ-1- (2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) -4-ニトロイミダゾール (0. 65 g、2. 8 ミリモル) のトルエン (13 ml) 懸濁液に 4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド (1. 25 g、4. 2 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (0. 96 ml、5. 6 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (67 mg、0. 56 ミリモル) を加え、100℃で 8. 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=19/1) により精製し、黄色油状物の (R) - 4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニ

25

トロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル  
(1.29 g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 3.02-3.17 (4H, m), 3.39-3.72  
5 (4H, m), 3.91 (1H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 4.  
34 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.85-6.98 (2H, m), 7.  
09-7.22 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例93と同様にして、実施例94～実施例10  
2の化合物を製造した。

#### 10 実施例94

(R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸  
3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-  
メチルプロピルエステル

収率48%

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 3.13-3.35 (4H, m), 3.48-3.72  
(4H, m), 3.94 (1H, s), 4.00-4.18 (3H, m), 4.  
33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  
7.50 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

#### 20 実施例95

(R)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2-  
クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプ  
ロピルエステル

収率54%

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 2.93-3.09 (4H, m), 3.52-3.63  
(4H, m), 3.77 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.00-4.  
19 (3H, m), 4.32 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.82-6.  
92 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

## 実施例 9 6

(R) - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

5 収率 81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 25 (3H, s) , 3. 00 - 3. 13 (4H, m) , 3. 52 - 3. 65 (4H, m) , 3. 93 (1H, s) , 4. 00 - 4. 17 (3H, m) , 4. 33 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ) , 6. 82 - 6. 86 (2H, m) , 7. 20 - 7. 25 (2H, m) , 8. 05 (1H, s) 。

## 実施例 9 7

(R) - 4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

15 収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 25 (3H, s) , 3. 04 - 3. 22 (4H, m) , 3. 43 - 3. 70 (4H, m) , 3. 89 (1H, s) , 4. 00 - 4. 17 (3H, m) , 4. 33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ) , 6. 78 (1H, ddd,  $J=1.6\text{ Hz}$ , 2. 4 Hz, 8. 4 Hz) , 6. 85 - 6. 88 (2H, m) , 7. 19 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ) , 8. 05 (1H, s) 。

## 実施例 9 8

(R) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

25 収率 47%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1. 12 (3H, s) , 3. 15 - 3. 26 (4H, m) , 3. 39 - 3. 61 (4H, m) , 3. 88 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ) , 3. 93 (1H, d,

$J=11.0\text{ Hz}$ ),  $4.07$  (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ),  $4.15$  (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ),  $6.96$  (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $9.1\text{ Hz}$ ),  $7.16$  (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ),  $7.42$  (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ),  $8.34$  (1H, s)。

#### 5 実施例 99

(R)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 100%

#### 10 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:

$1.25$  (3H, s),  $2.96-3.09$  (4H, m),  $3.50-3.67$  (4H, m),  $3.98$  (1H, s),  $4.05-4.16$  (3H, m),  $4.33$  (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ),  $6.85-7.02$  (4H, m),  $8.05$  (1H, s)。

#### 15 実施例 100

(R)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 83%

#### 20 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:

$1.25$  (3H, s),  $3.11-3.26$  (4H, m),  $3.48-3.70$  (4H, m),  $3.91$  (1H, s),  $4.00-4.24$  (3H, m),  $4.33$  (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ),  $7.02-7.20$  (3H, m),  $7.38$  (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ),  $8.05$  (1H, s)。

#### 25 実施例 101

(R)-2-クロロ-1-(3-ジエチルアミノカルボニルオキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール

収率 37%

#### $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:

1. 11 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 1. 20 (3H, s), 3. 16 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 3. 76 (1H, br), 4. 06–4. 11 (3H, m), 4. 26 (1H, d,  $J=11.1$  Hz), 8. 05 (1H, s)。

### 実施例102

- 5 2-クロロ-1-(3-モルホリノカルボニルオキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 23 (3H, s), 3. 35–3. 52 (4H, m), 3. 61–3. 72  
10 (4H, m), 3. 99–4. 16 (3H, m), 4. 31 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 8. 05 (1H, s)。

### 実施例103

- (R)-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒ  
15 ドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

- 4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-カルボ  
ニルクロリド (2. 48 g、7. 77ミリモル) のトルエン (40 ml) 懸濁液  
に実施例10で製造した (R)-2-クロロ-1-(2, 3-ジヒドロキシ-2-  
メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (2. 75 g、11. 66ミリモ  
20 ル)、N-エチルジイソプロピルアミン (2. 71 ml、15. 54ミリモル)  
及び4-ジメチルアミノピリジン (0. 19 g、1. 55ミリモル) を加え、1  
00℃で2. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄  
し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、黄色油状物  
25 の (R)-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-  
カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒ  
ドロキシ-2-メチルプロピルエステル (4. 03 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 3. 04–3. 33 (4H, m), 3. 48–3. 76

(4H, m), 3.83 (1H, s), 4.00–4.17 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.04 (1H, s)。

#### 5 実施例104

(R)–4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン–1–カルボン酸3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステルの製造

4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン–1–カルボニルクロ  
10 リド (0.72 g、2.34ミリモル) のトルエン (40 ml) 懸濁液に、実施  
例10で製造した (R)–2–クロロ–1–(2, 3–ジヒドロキシ–2–メチ  
ルプロピル)–4–ニトロイミダゾール (1.16 g、4.68ミリモル) とト  
リエチルアミン (1.63 ml、11.70ミリモル) を加え、100℃で2.  
5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
15 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メ  
チレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色油状物の (R)–4–(4–  
トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン–1–カルボン酸3–(2–クロロ  
–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル  
エステル (184 mg、収率16%) を得た。

20  $^1\text{H}$ –NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 1.72–1.98 (4H, m), 3.33–3.67  
(4H, m), 3.91–4.20 (3H, m), 4.24–4.39 (1H,  
m), 4.52–4.65 (1H, m), 6.96 (2H, d,  $J=8.7$   
Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.05 (1H, s)。

#### 25 実施例105

(R)–4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン–1–カル  
ボン酸3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキ  
シ–2–メチルプロピルエステルの製造

4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン–1–カルボニル

クロリド (1.43 g、4.67 ミリモル) のトルエン (30 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (1.54 g、7.01 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (1.63 ml、9.34 ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン (0.11 g、0.93 ミリモル) を加え、100℃で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の (R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルを (1.44 g、収率61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.25 (3H, s), 1.30-1.48 (2H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.37-3.61 (1H, m), 3.83-3.96 (2H, m), 3.96-4.22 (4H, m), 4.34 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s)。

#### 実施例 106

(R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド (0.60 g、2.07 ミリモル) のトルエン (36 ml) 懸濁液に、実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾール (0.74 g、3.11 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1.74 ml、12.42 ミリモル) を加え、100℃で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (0.32 g、収率 31%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.26 (3H, s), 2.43 - 2.50 (2H, m), 3.50 - 3.78 (2H, m), 3.93 - 4.24 (5H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 106 と同様にして、実施例 107 ~ 112

10 の化合物を製造した。

実施例 107

(R) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステルの製造

15 収率 94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.25 (3H, s), 2.41 - 2.59 (2H, m), 3.50 - 3.78 (2H, m), 3.93 - 4.22 (6H, m), 4.35 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.87 - 6.13 (1H, m), 7.26 - 7.37 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

20

実施例 108

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

25 収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.26 (3H, s), 2.46 - 2.59 (2H, m), 3.13 - 3.37 (1H, m), 3.50 - 3.74 (2H, m), 4.00 - 4.14 (6H, m), 4.36 (1H, d,  $J=12.4\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。



0 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例 109

(R)-4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-  
5 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル  
収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 2.43-2.61 (2H, m), 3.52-3.74  
(2H, m), 3.82 (3H, s), 4.01-4.16 (5H, m), 4.  
10 34 (1H, d, J=12.6 Hz), 5.83-6.00 (1H, m), 6.  
88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz),  
8.05 (1H, s)。

#### 実施例 110

(R)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒ  
15 ドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-  
イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル  
収率54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.46-2.70 (2H, m), 3.50-3.78  
20 (2H, m), 4.00-4.32 (6H, m), 4.35 (1H, d, J=1  
2.6 Hz), 5.98-6.22 (1H, m), 7.39-7.67 (4H,  
m), 8.06 (1H, s)。

#### 実施例 111

(R)-4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン  
25 -1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-  
ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル  
収率80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.41-2.63 (2H, m), 3.50-3.76

(2H, m), 3.96–4.20 (6H, m), 4.35 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 5.87–6.13 (1H, m), 7.15–7.26 (2H, m), 7.43–7.48 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例 112

- 5 (R)–4–(4–フルオロフェニル)–1, 2, 3, 6–テトラヒドロピリジン–1–カルボン酸 3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル

収率 57%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 10 1.25 (3H, s), 2.41–2.63 (2H, m), 3.50–3.76 (2H, m), 3.89–4.22 (6H, m), 4.35 (1H, d,  $J=12.6$  Hz), 5.83–6.04 (1H, m), 6.99–7.06 (2H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

- 15 5–クロロ–2, 3–ジヒドロインドール–1–カルボニルクロリド、5–クロロ–1, 3–ジヒドロイソインドール–2–カルボニルクロリド、6–クロロ–3, 4–ジヒドロ–1H–イソキノリン–2–カルボニルクロリド又は6–クロロ–3, 4–ジヒドロ–2H–キノリン–1–カルボニルクロリドを用い、実施例 106 と同様にして、実施例 113～実施例 116 の化合物を製造した。

#### 実施例 113

- 20 (R)–5–クロロインドリニル–1–カルボン酸 3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル  
微黄色アモルファス、収率 50%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 1.27 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 3.42 (1H, br), 3.91–4.28 (5H, m), 4.37 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 7.04–7.24 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.04 (1H, s)。

#### 実施例 114

(R)–5–クロロイソインドリニル–2–カルボン酸 3–(2–クロロ–4–

ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

茶色固体、収率19%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.27 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.04-4.24 (7H, m), 4.32 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7.16-7.29 (3H, m), 8.07 (1H, s)。

実施例115

- 10 (R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸  
3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

微黄色油状物、収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.24 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.46-3.76 (2H, m), 3.90 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 4.01-4.15 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 4.43-4.65 (2H, m), 6.93-7.09 (1H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

実施例116

- 20 (R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

微黄色油状物、収率70%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 1.26 (3H, s), 1.87-2.00 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, br), 3.57-3.83 (2H, m), 3.98-4.17 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 7.12-7.16 (2H, m), 7.41-7.61 (1H, br), 7.98 (1H, s)。

## 実施例 117

(R) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

- 5 実施例 87 で製造した (R) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (4. 12 g、9. 20 ミリモル) の DMF (30 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0. 44 g、11. 04 ミリモル) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を
- 10 濾取し、粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、イソプロパノールで洗浄し、白色固体の (R) - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステル (2. 24 g、収率 59%) を得た。
- 15 融点 211 - 212℃。

## 実施例 118

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

- 20 実施例 93 で製造した (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (1. 29 g、2. 5 ミリモル) の DMF (13 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0. 12 g、3 ミリモル) を加え、更に 0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析
- 25 出物を濾取し、水で洗浄し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルを (0. 70 g、収率 59%) 得た。

光学純度 99. 6% e e

$[\alpha]_D^{25} = 0.99^\circ$  (濃度: 0.704,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 168–169°C。

#### 実施例119

(R)–4–(4–クロロベンジル) ピペラジン–1–カルボン酸2–メチル6  
5 –ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメ  
チルエステルの製造

実施例90で製造した (R)–4–(4–クロロベンジル) ピペラジン–1–  
カルボン酸3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–ヒド  
ロキシ–2–メチルプロピルエステル (1.82 g、3.85ミリモル) のDM  
10 F (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.31 g、7.70ミ  
リモル) を加え、更に0°Cで1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾  
取し、粗結晶をイソプロパノールで洗浄し、微黄色固体の (R)–4–(4–ク  
ロロベンジル) ピペラジン–1–カルボン酸2–メチル6–ニトロ–2, 3–ジ  
ヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメチルエステルを (0.  
15 46 g、収率28%) 得た。

融点 161–163°C。

#### 実施例120

(R)–4–(4–トリフルオロメチルベンジリデンアミノ) ピペラジン–1–  
カルボン酸2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b]  
20 オキサゾール–2–イルメチルエステルの製造

実施例103で製造した (R)–4–(4–トリフルオロメチルベンジリデン  
アミノ) ピペラジン–1–カルボン酸3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾー  
ル–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル (4.03 g、  
7.77ミリモル) のDMF (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム  
25 (0.37 g、9.32ミリモル) を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液に氷  
水を加え、析出物を濾取し水で洗浄し、アセトニトリル及びイソプロパノールか  
ら再結晶し、白色固体の (R)–4–(4–トリフルオロメチルベンジリデンア  
ミノ) ピペラジン–1–カルボン酸2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロ  
イミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメチルエステル (2.60 g、

収率 69%) を得た。

融点 176–178℃。

#### 実施例 121

(R)–4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン–1–カル  
5 ボン酸 2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメチルエステルの製造

実施例 105 で製造した (R)–4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミ  
ノ) ピペリジン–1–カルボン酸 3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–  
1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル (1.44 g、2.  
10 85 ミリモル) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (0.  
14 g、3.42 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間撹拌した。反応液に氷水  
を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃  
縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製  
し、アセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R)–4–  
15 (4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン–1–カルボン酸 2–メ  
チル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2  
–イルメチルエステル (0.42 g、収率 31%) を得た。

融点 137–140℃。

#### 実施例 122

20 (R)–4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン–1–カルボン  
酸 2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾ  
ール–2–イルメチルエステルの製造

実施例 104 で製造した (R)–4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ)  
ピペリジン–1–カルボン酸 3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–  
25 イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピルエステル (0.18 g、0.36  
ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (19 mg、  
0.47 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液に氷水を加  
え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=

9/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジーン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステル (0.08 g、収率 47%) を得た。

5 融点 165 - 166 °C。

#### 実施例 123

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジーン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

- 10 実施例 106 で製造した (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジーン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (0.32 g、0.65 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (31 mg、0.78 ミリモル) を加え、更に 0 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 9/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジーン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルを
- 20 (0.14 g、収率 49%) 得た。

光学純度 98.4% ee

$[\alpha]_D^{26} = +2.50^\circ$  (c 0.560, CHCl<sub>3</sub>)。

融点 169 - 171 °C。

#### 25 実施例 124

(R) - 5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

実施例 113 で製造した (R) - 5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロインドール -

1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.60g、1.44ミリモル)のDMF(6ml)溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム(70mg、1.73ミリモル)を加え、更に0℃で1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。これをアセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の(R)-5-クロロ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(0.30g、収率55%)を得た。  
融点 189-191℃。

#### 10 実施例125

(R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例114で製造した(R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.13g、0.31ミリモル)のDMF(2ml)溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム(15mg、0.37ミリモル)を加え、更に0℃で1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、微黄色固体の(R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(7mg、収率6%)を得た。

融点 182℃(分解)。

#### 25 実施例126

(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例115で製造した(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソ



キノリン-2-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.26g、0.61ミリモル)のDMF(2ml)溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム(30mg、0.73ミリモル)を加え、更に0℃で1時間撹拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(0.12g、49%)を得た。

10 融点 180-182℃。

#### 実施例127

(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

15 実施例116で製造した(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(1.84g、4.29ミリモル)のDMF(10ml)溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム(0.21g、5.15ミリモル)を加え、更に0℃で1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、  
20 酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)により精製し、アセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(0.68g、収率40%)を得た。  
25 融点 172-174℃。

#### 実施例128

2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

- 4-トリフルオロメトキシフェノール (198 mg、1.11ミリモル) をDMF (5 ml) に溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム (48 mg、1.21ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (220 mg、1.01ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に15分加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (170 mg、収率47%) を得た。

融点 126.8-127.9℃

- 15 MS 358 (M-1)<sup>+</sup>

#### 実施例129

- 2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造
- 20 4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン]-1-イルフェノール (244 mg、0.69ミリモル) をDMF (10 ml) に溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム (33 mg、0.83ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾ
- 25 ール (150 mg、0.69ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化

メチレン／酢酸エチルによる結晶化により白色粉末の2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(1.03mg、収率28%)を得た。

5 融点 165.4-166.3℃。

#### 実施例130

2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

- 10 4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノール(296mg、0.92ミリモル)をDMF(10ml)に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム(44mg、1.1ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール
- 15 (200mg、0.92ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン／酢酸エチル=10/1)で分離精製し、更に塩化メ
- 20 チレン／酢酸エチルによる結晶化により白色粉末の2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(178mg、収率38%)を得た。

融点 230.7-233.1℃。

#### 25 実施例131

4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチ

ルエステル (2.01 g、7.23ミリモル) をDMF (20ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (320mg、8ミリモル) を加え、70℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロ

- 5 (1.5 g、7.23ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) で分離精製し、更に塩化メチ
- 10 レン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g、収率45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.48 (9H, s), 1.77 (3H, s), 2.99-3.03 (4H, m), 3.55-3.59 (4H, m), 4.02 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 4.18 (1H, d,  $J=10.1$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 6.76-6.81 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

- 20 融点 212.0-214.5℃

MS 459 ( $\text{M}^+$ )。

#### 実施例132

4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸

- 25 tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (364mg、1.31ミリモル) をDMF (10ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (58mg、1.44ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-

- クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(300mg、1.38ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、
- 5 濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)で分離精製し、更に塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルによる結晶化により、白色粉末の4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(248mg、収率41%)を得た。
- 10 融点 207.8-209.1℃。

### 実施例133

- 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸
- 15 3,4-ジクロロベンジルエステルの製造

- 実施例131で製造した4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(118mg、0.26ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え3時
- 20 間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを2mlずつ加えた。反応液を室温で5分撹拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF(15ml)に溶解した。そこへ3,4-ジクロロベンジルアルコール(136mg、0.77ミリモル)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(125mg、0.77ミリモル)をDMF(5ml)に溶解し3時間室温で撹拌して
- 25 調製した溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微

黄色粉末の4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-  
カルボン酸3,4-ジクロロベンジルエステル(101mg、収率70%)を得  
た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.77 (3H, s), 3.01-3.06 (4H, m), 3.62-3.67  
(4H, m), 4.02 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  
 $J=10.2\text{Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 4.49 (1  
H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.76-6.81 (2  
10 H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m),  
7.41-7.47 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

#### 実施例134

2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルベンジ  
ル)ピペラジーン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ

15 [2,1-b]オキサゾールの製造

実施例131で製造した4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒ  
ドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペ  
ラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(88mg、0.19ミリモ  
ル)をトリフルオロ酢酸(5ml)に溶解し、5時間室温で撹拌した。反応液を  
20 減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを2mlずつ加えた。室温5  
分撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロエタンに溶解し、氷冷下4-ト  
リフルオロメチルベンズアルデヒド(40 $\mu$ l、0.29ミリモル)及びトリア  
セトキシ水素化ホウ素ナトリウム(82mg、0.38ミリモル)を加え、室温  
まで昇温した後、終夜撹拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化  
25 メチレンを加えて撹拌し、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム  
で乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により  
分離精製した。塩化メチレン-酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥す  
ることにより、白色粉末の2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-ト

リフルオロメチルベンジル) ピペラジーン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (53 mg、収率53%) を得た。

融点 171.8-173.1℃。

- 5 実施例132で製造した4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例134と同様にして、実施例135の化合物を製造した。

#### 実施例135

- 10 2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率45%、融点 160.6-161.1℃。

#### 実施例136

- 15 (R)-2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 4-トリフルオロメトキシフェノール (1.1 g、6.17ミリモル) をDMF (20 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (260 mg、6.45ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ15分加熱撹拌した。これを氷  
20 冷し、実施例12で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (1.22 g、5.61ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に2時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、激しく撹拌した後、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減  
25 圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (1.03 g、収率51

%)を得た。

光学純度 >99% ee

$[\alpha]_D^{28} = 7.67^\circ$  (濃度: 1.030, CHCl<sub>3</sub>)

MS 359 (M<sup>+</sup>)

5 融点 176.5–178.0℃。

対応する出発原料を用い、実施例136と同様にして、実施例137～実施例139の化合物を製造した。

#### 実施例137

(R)–2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(チオモルホリン–4–イル)フェノキシメチル]–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール  
10 収率38%、融点 227.5–229.0℃、MS 376 (M<sup>+</sup>)。

#### 実施例138

(R)–2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(イミダゾール–1–イル)フェノキシメチル]–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール  
15 収率44%、融点 172–175℃。

#### 実施例139

(R)–2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(1,2,4–トリアゾール–1–イル)フェノキシメチル]–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール  
20 収率53%、融点 236.0–238.7℃。

1–(4–ヒドロキシフェニル)ピペリジン–4–カルボン酸エチルエステルを用い、実施例136と同様にして、実施例140の化合物を製造した。

#### 実施例140

(R)–1–[4–(2–メチル–6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール–2–イルメトキシ)フェニル]ピペリジン–4–カルボン酸エチルエステル  
25 収率30%、融点 208.2–211.5℃。

#### 実施例141

(R)–2–メチル–6–ニトロ–2–{4–[4–(4–トリフルオロメトキ



シフェノキシ) ピペリジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロ  
イミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-イル]  
フェノール (17.4 g、49.0ミリモル) をDMF (150ml) に溶解し  
5 た。この反応液に室温下水素化ナトリウム (2.15 g、53.8ミリモル) を  
加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製  
造した (R) -2-クロロ-1- (2-メチルオキシラニルメチル) -4-ニト  
ロイミダゾール (14.9 g、68.6ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ  
更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、  
10 水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製  
し、更に塩化メチレン/酢酸エチルによる結晶化により淡黄色粉末の (R) -2-  
メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキ  
15 シ) ピペリジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾール (14.3 g、収率55%) を得た。

MS 535 (M+1)<sup>+</sup>

光学純度 99.9% ee

$[\alpha]_D^{28} = -9.94^\circ$  (濃度: 1.006, CHCl<sub>3</sub>)

20 融点 194.5-196℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.77 (3H, s), 1.87-2.00 (2H, m), 2.05-2.16  
(2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.32-3.41 (2H,  
m), 4.02 (1H, d, J=10.2Hz), 4.04 (1H, d, J=1  
25 0.2Hz), 4.18 (1H, d, J=10.2Hz), 4.36-4.45  
(1H, m), 4.49 (1H, d, J=10.2Hz), 6.74-6.81  
(2H, m), 6.87-6.94 (4H, m), 7.11-7.16 (2H,  
m), 7.55 (1H, s)。

実施例142

(R) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] フェノキシメチル} - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] フェノール (1. 7 g、5. 02ミリモル) をDMF (20 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (221 m、5. 53ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した

(R) - 2-クロロ-1- (2-メチルオキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール (1. 2 g、5. 53ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に酢酸エチルから再結晶を行い、淡黄色粉末の (R) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーン-1-イル] フェノキシメチル} - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (1. 02 g、収率39%) を得た。

MS 519 ( $M^+$ )

光学純度 >99 % ee

$[\alpha]_D^{28} = -18.02^\circ$  (濃度: 1. 160,  $CHCl_3$ )

融点 262. 5-265℃。

#### 実施例143

(R) - 4- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1. 07 g、3. 86ミリモル) をDMF 10 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (185 mg、4. 63ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した

- (R) - 2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール 923 mg (4.24 mmol) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) で分離精製し、更に酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルによる結晶化により白色粉末の (R) - 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (857 mg、収率48%) を得た。

MS 458 ( $M^+$ )

光学純度 >99 % ee

$[\alpha]_D^{28} = -1.07^\circ$  (濃度: 1.028,  $CHCl_3$ )

融点 227.5-228.3℃ (分解)。

- 15 対応する出発原料を用い、実施例143と同様にして、実施例144の化合物を製造した。

#### 実施例144

- (R) - 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] -1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

MS 438 ( $M-18$ )<sup>+</sup>

融点 183.0-189.0℃ (分解)。

#### 実施例145

- (R) - 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (6.6 g、21.5 mmol) を DMF 50 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (991 mg、24.8 mmol) を加え、8

0℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した  
 (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ  
 イミダゾール5,16(23.7ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ更に  
 20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水  
 5 洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)で分離精製  
 し、更に塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルによる結晶化により白色粉末の  
 (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
 10 1-b)オキサゾール-2-イルメトキシ)ベンゾイル]ピペラジーン-1-カル  
 ボン酸tert-ブチルエステル(7.35g、収率70%)を得た。

MS 488 (M+1)<sup>+</sup>

融点 222.5-224.0℃。

#### 実施例146

15 (R)-4-[2-クロロ-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ  
 イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジ  
 ン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸  
 tert-ブチルエステル(2.7g、8.63ミリモル)をDMF20mlに  
 20 溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム(397mg、9.92ミリモ  
 ル)を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例1  
 2で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチ  
 ル)-4-ニトロイミダゾール(2.1g、9.50ミリモル)を加え、80℃  
 に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析  
 25 出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、  
 硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残  
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200  
 /1)で分離精製し、更に塩化メチレン/酢酸エチルによる結晶化により白色粉末  
 の(R)-4-[2-クロロ-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド

ロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.34 g、収率55%) を得た。

MS 493 ( $M^+$ )

5 融点 207.0-209.5℃。

#### 実施例147

(R)-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

10 4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.23 g、11.6ミリモル) をDMF 40mlに溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム557mg (13.9ミリモル) を加え、70℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した

(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール2.78 g (12.8ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g、収率26%) を得た。

25 MS 459 ( $M^+$ )

融点 179.5-182.0℃。

#### 実施例148

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボ

ン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

- 4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (13.5 g、48.8ミリモル) をDMF 100 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (2.15 g、53.7ミリモル) を加え、
- 5 70℃に昇温しつつ20分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した (R)-2-クロロ-1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾール (10.6 g、48.8ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-4- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]
- 15 ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (9.9 g、収率44%) を得た。

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{28} = -10.85^\circ$  (濃度: 1.014, CHCl<sub>3</sub>)

MS 459 (M<sup>+</sup>)

20 融点 230-232℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.48 (9H, s), 1.76 (3H, s), 2.99-3.03 (4H, m), 3.54-3.59 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.04 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.18 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.49 (1H, d, J=10.2 Hz), 6.76-6.81 (2H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.58 (1H, s)。
- 25

## 実施例149

(R)- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン二塩酸塩の製造

実施例148で製造した (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (300mg、0.65ミリモル) をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、3時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノールに溶解した。これに飽和塩化水素酢酸エチル溶液を5ml加え、析出物を濾取後、減圧乾燥することにより、淡黄色粉末の (R) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジン二塩酸塩 (279mg、収率99%) を得た。

10 MS 359 ( $M^+$ )

融点 212 - 220°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.67 (3H, s), 3.22 - 3.31 (8H, m), 4.18 (1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, s), 4.37 (1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 6.85 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 9.37 (3H, br)。

#### 実施例150

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例148で製造した (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (800mg、1.74ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (3ml) の混合物を7時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、トリエチルアミン3ml (21.52ミリモル) を加え、室温下にて5分撹拌した後、減圧下にて濃縮した。残渣をメタノール10mlに溶解し、氷冷下4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (910mg、5.23ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (328mg、5.23ミリモル) 及び酢酸0.33ml (5.

23ミリモル)を加え、室温まで昇温させ終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え攪拌して塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/

- 5 1)により分離精製することにより、微黄色粉末の(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(667mg、収率74%)を得た。

融点 205.5-207℃。

#### 10 実施例151

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

- 実施例148で製造した(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、0.65ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え、3時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン5ml及びトリエチルアミン2mlを加え、続いてクロロギ酸エチル(0.11ml、1.31ミリモル)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(182mg、収率65%)を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -9.86^\circ$  (濃度: 1.014, CHCl<sub>3</sub>)。

MS 431 (M<sup>+</sup>)



融点 210.5–212.0℃。

### 実施例152

(R)–4–[4–(2–メチルー6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール–2–イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン–1–カルボン酸4–クロロベンジルエステルの製造

実施例148で製造した(R)–4–[4–(2–メチルー6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール–2–イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン–1–カルボン酸tert–ブチルエステル(300mg、0.65ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え、3時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを2mlずつ加えた。室温5分撹拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF 5mlに溶解した。そこへ4–クロロベンジルアルコール(186mg、1.31ミリモル)、1,1'–カルボニルジイミダゾール(212mg、1.31ミリモル)をDMF 5mlに溶解し3時間室温で撹拌した混合物を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製した。塩化メチレン–イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の(R)–4–[4–(2–メチルー6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール–2–イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン–1–カルボン酸4–クロロベンジルエステル(313mg、収率91%)を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -10.84^\circ$  (濃度: 1.006, CHCl<sub>3</sub>)

MS 527 (M<sup>+</sup>)

融点 184.5–187.5℃。

対応する出発原料を用い、実施例152と同様にして、実施例153の化合物を製造した。

### 実施例153

(R)–4–[4–(2–メチルー6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,

1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 5-クロロベンゾフラン-2-イルメチルエステル

収率 79%、融点 195-197℃。

- 実施例 143 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、実施例 144 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、実施例 145 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、又は実施例 147 で製造した (R)-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 152 と同様にして、実施例 154 ~ 実施例 158 の化合物を製造した。

#### 実施例 154

- (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 54%、融点 202.5-204℃。

#### 実施例 155

- (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル
- 収率 67%、融点 174.3-174.8℃。

#### 実施例 156

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジーン-1-カル

ボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 86%、融点 168.5–172°C。

#### 実施例 157

(R)–4–[4–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジーン–1–カルボン酸エチルエステル

収率 85%、融点 132–135°C。

#### 実施例 158

(R)–4–[3–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン–1–カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 50%、融点 136.5–138°C。

#### 実施例 159

(R)–2–メチル–6–ニトロ–2–{4–[4–(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジーン–1–イル] フェノキシメチル}–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾールの製造

実施例 148 で製造した (R)–4–[4–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン–1–カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (4.22 g、9.60 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 30 ml を加え 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 10 ml ずつ加えた。これを室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロエタンに溶解し、氷冷下に 4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (1.64 ml、11.5 ミリモル) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.05 g、14.4 ミリモル) を加え、室温まで昇温した後、終夜攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌し、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレ

ン-酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 3. 2 3 g、収率 6 3 % ) を得た。

5 光学純度 > 9 9 . 5 % e e

$[\alpha]_D^{28} = -8.25^\circ$  (濃度: 1. 0 1 8, CHCl<sub>3</sub>)

MS 5 3 3 (M<sup>+</sup>)

融点 2 1 3 . 5 - 2 1 7 °C。

実施例 1 5 9 の化合物は、下記実施例 1 6 0 でも製造した。

10 実施例 1 6 0

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾールの製造

4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] フェノール 3. 3 6 g ( 9. 5 4 ミリモル ) を DMF 2 0 m l に溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム 4 2 0 m g ( 1 0. 5 ミリモル ) を加え、8 0 °C に昇温しつつ 1 5 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 1 2 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル ) - 4 - ニトロイミダゾール 2. 1 8 g ( 1 0. 0 ミリモル ) を加え、8 0 °C に昇温しつつ更に 1 5 分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌した後、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール = 1 0 0 / 1 ) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後乾燥することにより淡黄色粉末の (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 2. 0 g、収率 4 0 % ) を得た。

実施例 1 4 3 で製造した (R) - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2,

3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、実施例 144 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル又は実施例 145 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、実施例 159 と同様にして、実施例 161 ~ 実施例 163 の化合物を製造した。

10 実施例 161

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] フェノキシメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
収率 45%、融点 186-188℃。

15 実施例 162

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] フェノキシメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
収率 61%、融点 168-174℃。

20 実施例 163

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル]-1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン  
収率 83%、融点 155-156℃。

25 実施例 164

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミドの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,

3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (120 mg、0.26 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え 3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミン 2 ml ずつを加えた。これを室温 5 分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 10 ml に溶解した。そこへ 4-トリフルオロメトキシベンジルアミン (125 mg、0.65 mmol)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (110 mg、0.68 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミド (48 mg、収率 32%) を得た。MS 558 (M-18)<sup>+</sup> 融点 166.5-168.5°C。

#### 実施例 165

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル) ピペラジーン-1-イル] フェノキシメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.65 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、これにトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン 10 ml 及びトリエチルアミン 2 ml を加え、続いて 4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド (0.15 ml、0.98 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応液を水にあげ、塩化メチレンで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）により分離精製した。塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルより結晶化

- 5 を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－〔4－（4－トリフルオロメトキシベンゾイル）ピペラジン－1－イル〕フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕オキサゾール（263mg、収率74%）を得た。

MS 547 ( $M^+$ )

- 10 融点 201.5－203.2℃。

#### 実施例166

（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－（1－オキソチオモルホリン－4－イル）フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕オキサゾールの製造

- 15 実施例137で製造した（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－（チオモルホリン－4－イル）フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕オキサゾール（85mg、0.23ミリモル）を塩化メチレン5mlに溶解した。これにm-クロロ過安息香酸（59mg、0.24ミリモル）を加え、室温で20分撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水
- 20 溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に塩化メチレン－イソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後乾燥することにより、白色粉末の（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－（1－オキソチオモルホリン－4－イル）フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕
- 25 オキサゾール（59mg、収率67%）を得た。

MS 392 ( $M^+$ )

融点 198－200℃。

#### 実施例167

N－メチル－N－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，

1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) エチルアミンの製造

実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(84mg、0.39ミリモル)、N-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) エチルアミン(100mg、0.43ミリモル)及びDMF(1ml)の混合物を65-70℃にて8時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=20/1)により精製して黄色油状物質を得た。

この黄色油状物質をDMF 1mlに溶解し、水素化ナトリウム(11mg、0.28ミリモル)を加え、室温下にて1時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=10/1)により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末のN-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) エチルアミン(34mg、収率21%)を得た。

融点 86.4-89.2℃。

#### 実施例168

N-メチル-N-{2-[N-メチル-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(5.97g、27.43ミリモル)、N-メチル-N-{2-[N-メチル-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(10.53g、40.76ミリモル)、トリエチルアミン(0.76ml、5.49ミリモル)及び1-プロパノール(60ml)の混合物を5時間加熱還流した。反応液を室



温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製して黄色油状物質を得た。

- 5 この黄色油状物質を1, 4-ジオキサン200mlに溶解し、水素化ナトリウム（500mg、12.5ミリモル）を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に氷水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製し、白色粉末結晶のN-メチル-N- {2- [N-メチル- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) アミノ] エチル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル（1.94g、収率13%）を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 15 1.45 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.57-2.69 (3H, m), 2.79 (3H, s), 2.89 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.15-3.25 (2H, bm), 3.85 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.33 (1H, br), 7.52 (1H, s)。

#### 実施例169

- 20 (S)-N-メチル-N- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) - [2- {4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エチル] アミンの製造

- 実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾール（523mg、2.41ミリモル）及び
- 25 N-メチル-2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] エチルアミン（900mg、3.13ミリモル）をDMF15mlに加え、70-80℃にて5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化

メチレン／酢酸エチル＝20／1)により精製して黄色油状物質を得た。

- この黄色油状物質をDMF 15 mlに溶解し、水素化ナトリウム (115 mg、2.89ミリモル)を加え、室温下で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、
- 5 濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1)により精製し、塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S)－N－メチル－N－ (2－メチル－6－ニトロ－2, 3－ジヒドロイミダゾ [2, 1－b] オキサゾール－2－イルメチル)－2－[4－ (4－トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン－1－イル]エチルアミン (173 mg、収率15%)を得た。

MS 468 ( $M^+$ )

融点 148.0－150.5℃。

対応する出発原料を用い、実施例169と同様にして、実施例170～実施例177の化合物を製造した。

#### 15 実施例170

(S)－N－メチル－N－ (2－メチル－6－ニトロ－2, 3－ジヒドロイミダゾ [2, 1－b] オキサゾール－2－イルメチル)－2－ (4－トリフルオロメチルフェノキシ) エチルアミン

白色粉末、収率12%

20 MS 399 ( $M-H$ )<sup>+</sup>

融点 123.0－126.0℃。

#### 実施例171

(S)－N－メチル－N－ (2－メチル－6－ニトロ－2, 3－ジヒドロイミダゾ [2, 1－b] オキサゾール－2－イルメチル)－2－ (4－トリフルオロメ

25 トキシフェノキシ) エチルアミン

白色粉末、収率45%

MS 416 ( $M^+$ )

融点 112.5－115.0℃。

#### 実施例172

(S) -N, N' -ジメチル-N- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -N' - (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 2-エチレンジアミン

白色粉末、収率24%

5 MS 413 ( $M^+$ )

融点 135.5-137.5°C。

#### 実施例173

(S) -4- [2- (N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミノ) エチル] ピペラ

10 ジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

白色粉末、収率30%

MS 425 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

融点 149.5-151.8°C。

#### 実施例174

15 (S) -N-ベンジル-N- [2- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) エチル] -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率25%

融点 96.5-97°C。

20 実施例175

(S) -N-メチル-N- [3- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) プロピル] -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率50%

25 融点 92-95°C。

#### 実施例176

(S) -N-メチル-N- [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率27%

融点 130.5–132°C。

#### 実施例177

(S)-N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
5   ゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-[4-(4-トリフル  
オロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]エチルアミン

淡茶粉末、収率26%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.58 (3H, s), 1.70–1.85 (2H, m), 1.98 (2H,  
10   br), 2.37 (3H, s), 2.25–2.50 (4H, m), 2.50–  
2.80 (5H, m), 2.90 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.85  
(1H, d, J=9.5 Hz), 4.37 (1H, m), 4.52 (1H, d,  
J=14.9 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H,  
s), 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz)。

#### 15   実施例178

N-(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-  
ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミンの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (891 mg、6.04ミリモ  
ル)、1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-ベンゾ [d] [1,  
20   3] オキサジン-2,4-ジオン (1.41 g、6.04ミリモル)、酢酸ナト  
リウム (545 mg、6.64ミリモル) 及びエタノール (10 ml) の混合物  
を10時間、加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に  
水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウ  
ムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を1,4-ジオ  
25   キサン20 ml に溶解し、水素化ナトリウム (219 mg、5.48ミリモル)  
を加え、5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣  
に氷水を加え、析出晶を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末結晶のN-  
(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒ

ドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミン (1.15 g、収率55%)を得た。

融点 162.5-163.2℃。

#### 実施例179

- 5 (S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

- 実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(500mg、2.3ミリモル)、N-メチルベンジルアミン(334mg、2.76ミリモル)及びDMF(2.5ml)の  
10 混合物を60℃にて9時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、黄色オイルの  
15 (S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール(712mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.13 (3H, s), 2.37-2.57 (5H, m), 3.51 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 3.85 (2  
20 H, s), 7.16-7.39 (5H, m), 7.87 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例179と同様にして、実施例180～実施例187の化合物を製造した。

#### 実施例180

- (S)-1-{2-ヒドロキシ-3-[N-メチル-(3-クロロベンジル)]アミノ-2-メチル}プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール  
25 収率98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.15 (3H, s), 2.35-2.57 (5H, m), 3.53 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3.67 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3.92 (2

H, s), 7.10–7.31 (4H, m), 7.95 (1H, s)。

#### 実施例181

(S)–1–{2–ヒドロキシ–3–(N–メチル–4–クロロベンジルアミノ)–2–メチルプロピル}–2–クロロ–4–ニトロイミダゾール

5 収率86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, s), 2.33–2.59 (5H, m), 3.53 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.68 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3.92 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s)。

#### 実施例182

(S)–1–[2–ヒドロキシ–3–(N–メチル–4–トリフルオロメトキシベンジルアミノ)–2–メチルプロピル]–2–クロロ–4–ニトロイミダゾール

15 収率98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.47 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.58 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3.94 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s)。

#### 実施例183

(S)–1–[2–ヒドロキシ–3–(N–メチル–4–トリフルオロメチルベンジルアミノ)–2–メチルプロピル]–2–クロロ–4–ニトロイミダゾール

25 収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.50 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.60 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 3.79 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 3.97 (2H,

s), 7.41 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.00 (1H, s)。

#### 実施例184

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-メトキシベンジルアミ  
5 ノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率85%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 2.36-2.50 (5H, m), 3.45 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.64 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.80 (3  
10 H, s), 3.84 (2H, s), 6.84 (2H, dd, J=1.9 Hz, 8.6 Hz), 7.13 (2H, dd, J=1.9 Hz, 8.6 Hz), 7.89 (1H, s)。

#### 実施例185

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-ジメチルアミノベンジ  
15 ルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.11 (3H, s), 2.34-2.47 (5H, m), 2.93 (s, 6  
H), 3.39 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.60 (1H, d, J=1  
20 2.8 Hz), 3.81 (2H, s), 6.65 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.87 (1H, s)。

#### 実施例186

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-フェニルアミノ)-2-メ  
チルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

25 収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.40 (2H, s), 4.0  
5 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.13 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.74-6.89 (3H, m), 7.17-7.34 (2H, m), 8.04

(1 H, s)。

#### 実施例 187

(S) - 1 - {2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチルプロピル}-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

5 収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.38 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.74 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $7.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $7.2\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s)。

10 実施例 188

(S) - 2 - (N-ベンジル-N-メチル) アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 179 で製造した (S) - 1 - [2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

15 ル (710 mg、2.1 ミリモル) 及び DMF (2.1 ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (101 mg、2.51 ミリモル) を加え、同温度下にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 0.7 ml、水 5 ml の順に加え、析出晶を濾取した。これをイソプロピルアルコール 10 ml 中に加熱還流下にて溶解し、活性炭 28 mg を加え、20 分加熱還流を続けた。熱時濾過後、濾液にイソ  
20 プロピルエーテル 3 ml を加え、静置し、析出晶を濾取することにより、黄色粉末結晶の (S) - 2 - (N-ベンジル-N-メチル) アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (248 mg、収率 39%) を得た。

融点 132.5-133°C。

25 対応する出発原料を用い、実施例 188 と同様にして、実施例 189 ~ 実施例 196 の化合物を製造した。

#### 実施例 189

(S) - 2 - [N-(4-クロロベンジル)-N-メチルアミノ] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール



収率44%、融点 129-129.5℃。

実施例190

(S)-2-[N-(3-クロロベンジル)-N-メチルアミノ]メチル-2-  
メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

5 収率65%、融点 177.5-178.5℃。

実施例191

(S)-2-[N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-N-メチルアミ  
ノ]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-  
b]オキサゾール

10 収率53%、融点 145-146℃。

実施例192

(S)-2-[N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-メチルアミノ]  
メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オ  
キサゾール

15 収率49%、融点 130-132℃。

実施例193

(S)-2-[N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルアミノ]メチル-2  
-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
収率59%、融点 144-147℃。

20 実施例194

(S)-2-[N-(4-ジメチルアミノベンジル)-N-メチルアミノ]メチ  
ル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサ  
ゾール

収率47%、融点168-169℃。

25 実施例195

(S)-2-(N-フェニル-N-メチルアミノ)メチル-2-メチル-6-ニ  
トロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率55%、融点 147-148℃。

実施例196

(S) - 2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - メチルアミノ] メチル - 2 -  
メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール  
収率 34%, 融点 174 - 175°C。

#### 実施例 197

- 5 (S) - 4 - [2 - (N - メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ  
イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルアミノ) エチル] ピペラ  
ジーン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

- 実施例 173 で製造した (S) - 4 - [2 - (N - メチル - 2 - メチル - 6 -  
ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチ  
10 ルアミノ) エチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (3  
00 mg, 0.71 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢  
酸 5 ml を加え、3 時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン  
及びトリエチルアミンを 2 ml ずつ加えた。室温下、5 分撹拌した後、減圧下濃  
縮し、残渣を DMF 15 ml に溶解した。そこへ 4 - トリフルオロメチルベンジ  
15 ルアルコール (373 mg, 2.12 ミリモル) 及び 1, 1' - カルボニルジイ  
ミダゾール (344 mg, 2.12 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し 3 時間室  
温で撹拌した混合物を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エ  
チルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾  
過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
20 グラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) により分離精製した。塩化  
メチレン - イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥すること  
により、白色粉末の (S) - 4 - [2 - (N - メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ  
- 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルアミ  
ノ) エチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエス  
25 テル (196 mg, 収率 53%) を得た。

MS 509 (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>

融点 77.2 - 76.9°C。

#### 実施例 198

(S) - N - メチル - N - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダ

ゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -2-[4-(4-トリフル  
オロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] エチルアミンの製造

実施例 173 で製造した (S) -4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-  
ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチ  
5 ルアミノ) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4  
00 mg、0.94 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢  
酸 5 ml を加え、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン  
及びトリエチルアミンを 2 ml ずつ加えた。室温下、5 分攪拌した後、減圧下濃  
縮した。残渣をメタノール 10 ml に溶解し、4-(トリフルオロメチル) ベン  
10 ズアルデヒド (0.4 ml、2.83 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナト  
リウム (178 mg、2.83 ミリモル) 及び酢酸 0.2 ml を加え、室温で 3  
0 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え、攪拌し  
て、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。  
得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
15 ー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレ  
ン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、  
白色粉末の (S) -N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒ  
ドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -2-[4-(4-  
トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] エチルアミン (307  
20 mg、収率 68%) を得た。

MS 482 ( $M^+$ )

融点 102.0-104.5°C。

#### 実施例 199

(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イ  
25 ルメチル) カルバミン酸エチルエステルの製造

2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.678 g、3.92 ミリモル)  
及び 2-オキシラニルメチルカルバミン酸フェニルエステル (1.04 g、5.  
87 ミリモル) をエタノール 20 ml に溶解し、酢酸ナトリウム (0.386 g、  
4.70 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

及び塩化メチレンを加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）で精製し、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出物を濾取後、減圧乾燥することにより、微茶色固体の（6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル）カルバミン酸エチルエステル（0.116 g、収率11.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.15 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.41-3.51 (2H, m), 3.93-4.11 (3H, m), 4.38 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 10.7 Hz), 5.31-5.47 (1H, m), 7.52 (1H, br), 8.13 (1H, s)。

#### 実施例200

（2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル）カルバミン酸ベンジルエステルの製造

2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール（3 g、19ミリモル）及び（2-メチル-2-オキシラニルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル（4.31 g、19ミリモル）をエタノール（20 ml）に溶解し、酢酸ナトリウム（1.56 g、19.0ミリモル）を加え、70℃で攪拌終夜した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1、塩化メチレン／メタノール＝50／1）で精製し酢酸エチル-塩化メチレンから再結晶することにより、無色固体の（2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル）カルバミン酸ベンジルエステル（0.298 g、収率4.7%）を得た。

融点 171.3-172.2℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.55 (3H, s), 3.46 (2H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.06 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 5.

0.3 (2H, s), 7.19–7.41 (5H, m), 7.76 (1H, t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, s)。

#### 実施例 201

2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン・トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例 200 で製造した (2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル (190 mg、0.57 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (4 ml) 及び塩化メチレン (5 ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、微黄色粉末の 2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (120 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 3.23 (1H, d,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ ), 3.49 (1H, d,  $J = 9.6 \text{ Hz}$ ), 3.82–3.98 (2H, m), 7.98 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 200 と同様にして、実施例 202～実施例 204 の化合物を製造した。

#### 20 実施例 202

N-メチルー (2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル  
収率 14%、融点 150.3–151.6℃。

#### 実施例 203

25 (6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル  
収率 11%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.45–3.59 (2H, m), 4.07 (1H, dd,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1

0.8 Hz), 4.39 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 10.8 Hz), 5.04 (2H, s), 5.32–5.50 (1H, m), 7.23–7.41 (5H, m), 7.71 (1H, br), 8.13 (1H, s)。

#### 実施例204

- 5 (6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

収率27%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.43 (9H, s), 3.65 (2H, dd,  $J=4.3$  Hz, 6.2 Hz),  
 10 4.20 (1H, dd, 7.0 Hz, 10.5 Hz), 4.36 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 10.5 Hz), 5.20 (1H, t,  $J=6.2$  Hz), 5.35–5.48 (1H, m), 7.56 (1H, s)。

#### 実施例205

- 15 (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-クロロベンジルエステルの製造

- 2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.518 g、3.28ミリモル) 及び (2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-クロロベンジルエステル (2.097 g、8.20ミリモル) を混合し、室温で攪拌終夜した。反応液にエタノール6mlを加え、酢酸ナトリウム (0.538 g、6.56ミリモル) を加え1時間加熱還流した。これに水を加え、析出物を濾取した。得られた固体をジエチルエーテル洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-クロロベンジルエステル (0.197 g、収率16%) を得た。

- 25 融点 221.0–221.8°C。

実施例202で製造したN-メチル- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステルを用い、実施例201と同様にして、実施例206の化合物を製造した。

## 実施例 206

N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミン・トリフルオロ酢酸塩

融点 176.2-178.8℃。

- 5 対応する出発原料を用い、実施例205と同様にして、実施例207～実施例211の化合物を製造した。

## 実施例 207

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

- 10 収率25%、融点 200.4-202.1℃。

## 実施例 208

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸エチルエステル

収率26%、融点 182.5-183.4℃。

- 15 実施例 209

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率17%、融点 182.3-184.4℃。

- 20 実施例 210

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-クロロベンジルエステル

収率17%、融点 182.6-182.9℃。

## 実施例 211

- 25 (6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

収率17%、融点 164.6-165.1℃。

## 実施例 212

[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシー

2-メチルプロピル]-N-メチル-カルバミン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.953 g、6.46ミリ  
モル) 及びN-メチル-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸  
5 4-フルオロベンジルエステル (1.964 g、7.75ミリモル) をエタノール  
20 ml に溶解し、酢酸ナトリウム (0.583 g、7.11ミリモル) を加  
え、終夜加熱還流した。エタノールを減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル及び水を加  
えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られ  
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1  
10 /1) で精製することにより、無色油状物の [3-(2-クロロ-4-ニトロイ  
ミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-N-メチル  
-カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル (1.683 g、収率65%) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

15 1.17 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.25 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.51 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4.00 (2H, s),  
5.12 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41  
(2H, m), 8.07 (1H, s)。

N-メチル-(2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジ  
20 ルエステルを用い、実施例212と同様にして、実施例213の化合物を製造し  
た。

#### 実施例213

[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロ  
ピル]-N-メチル-カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

25 収率51%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04 (3H, s), 3.27-3.55 (2H, m), 3.73-4.23  
(4H, m), 5.11 (2H, s), 7.00-7.14 (2H, m), 7.  
27-7.41 (2H, m), 7.96 (1H, s)。



## 実施例 2 1 4

N-メチルー (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステルの製造

- 5 実施例 2 1 2 で製造した [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -N-メチルーカルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル (1. 6 8 3 g、4. 2 0 ミリモル) を 1, 4-ジオキサン 3 0 m l に溶解し、水素化ナトリウム (0. 1 8 5 g、4. 6 2 ミリモル) を加え、1 時間室温で撹拌した後、7 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、
- 10 残渣に水を加え析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) で精製した。得られた固体を n-ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、濾取後、減圧乾燥することにより、無色固体の N-メチルー (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸 4-フルオロベンジルエ
- 15 ステル (0. 3 8 1 g、収率 2 5 %) を得た。

融点 1 6 8. 9-1 6 9. 9℃。

- 実施例 2 1 3 で製造した [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシプロピル] -N-メチルーカルバミン酸 4-フルオロベンジルエステルを用い、実施例 2 1 4 と同様にして、実施例 2 1 5 の化合物を製
- 20 造した。

## 実施例 2 1 5

N-メチルー (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル

収率 1 6 %、融点 1 2 4. 5-1 2 8. 1℃。

- 25 対応する出発原料を用い、実施例 1 7 9 と同様にして、実施例 2 1 6 ~ 実施例 2 2 0 の化合物を製造した。

## 実施例 2 1 6

(S) -1- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -3- { [1- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルーアミノ} -2

ーヒドロキシー２ーメチルプロパン

黄色油状物、収率９８％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 13 (3H, s), 1. 57-1. 82 (4H, m), 2. 38-2. 71  
5 (4H, m), 2. 40 (3H, m), 3. 65-3. 71 (2H, m), 3.  
82 (1H, s), 3. 89-4. 01 (2H, m), 6. 81-6. 86 (2  
H, m), 7. 16-7. 22 (2H, m), 8. 06 (1H, s)。

実施例 217

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 3 - { [1  
10 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] -N-メチル  
ーアミノ} - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率９１％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 13 (3H, s), 1. 59-1. 83 (4H, m), 2. 41 (3H,  
15 s), 2. 43-2. 73 (5H, m), 3. 66-3. 73 (2H, m), 3.  
84 (1H, s), 3. 93 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 4. 00 (1H,  
d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6. 86-6. 91 (2H, m), 7. 07-7. 1  
2 (2H, m), 8. 06 (1H, s)。

実施例 218

20 (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 3 - { [1  
- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-イル] -N-メチルー  
アミノ} - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率９６％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

25 1. 13 (3H, s), 1. 54-1. 70 (2H, m), 1. 77-1. 84  
(2H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 42-2. 60 (3H, m), 2.  
72-2. 82 (2H, m), 3. 79 (1H, s), 3. 84-3. 89 (2  
H, m), 3. 92 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 3. 99 (1H, d,  $J$   
 $=14.2\text{ Hz}$ ), 6. 91 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 46 (2H,

d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, s)。

#### 実施例 219

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、収率 89%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, s), 1.51-1.65 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.42-2.62 (3H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.88-4.03 (4H, m), 6.81-6.88 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例 220

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン

黄色油状物、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.11 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.75 (5H, m), 3.90 (1H, d,  $J = 14.2 \text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J = 14.2 \text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, br), 8.05 (1H, s)。

実施例 216～実施例 220 で製造した化合物から、実施例 188 と同様にして、実施例 221～実施例 225 の化合物を製造した。

#### 25 実施例 221

(S)-2-{[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

白色粉末、収率 47%

MS 406 (M+1)<sup>+</sup>

融点 179.2-182.1℃。

#### 実施例222

(S)-2-{[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-  
5 イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒ  
ドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 127.2-129.7℃。

#### 実施例223

(S)-2-{[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イ  
10 ル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド  
ロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 131.5-133.6℃。

#### 実施例224

(S)-2-{[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メ  
15 チル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
[2,1-b]オキサゾール

融点 149-152℃。

#### 実施例225

(S)-2-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イ  
20 ル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド  
ロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

淡黄色粉末晶、収率37%

融点 138.5-140.3℃。

#### 実施例226

25 (S)-2-{[1-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)ピ  
ペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-ニトロ  
-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例225で製造した(S)-2-{[1-(tert-ブトキシカルボニ  
ル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アミノメチル}-2-メチル-6-

- ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (400 mg、  
1.01ミリモル) を塩化メチレン 1 ml に溶解し、これにトリフルオロ酢酸 1  
ml を加え 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びト  
リエチルアミン 1 ml ずつを加えた。これを室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮  
5 し、残渣を DMF 8 ml に溶解した。そこへ 4- (トリフルオロメチル) ベンジ  
ルアルコール (267 mg、1.51ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイ  
ミダゾール (246 mg、1.51ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し 4 時間室  
温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ  
ルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過  
10 した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化  
メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することによ  
り、微黄色粉末の (S)-2- { [1- (4-トリフルオロメチルベンジルオ  
キシカルボニル) ピペリジン-4-イル] -N-メチル-アミノメチル} -2-  
15 メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
(341 mg、収率 68%) を得た。

融点 110.6-113.1℃。

対応する出発原料を用い、実施例 226 と同様にして、実施例 227 及び実施  
例 228 の化合物を製造した。

## 20 実施例 227

(S)-2- { [1- (4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)  
ピペリジン-4-イル] -N-メチル-アミノメチル} -2-メチル-6-ニト  
ロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 84.2-86.8℃。

## 25 実施例 228

(S)-2- { [1- (4-クロロベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4  
-イル] -N-メチル-アミノメチル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジ  
ヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 116.2-116.6℃。

## 実施例 2 2 9

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

- 5 実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (122 mg、0.56 ミリモル) 及び 4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ピペリジン (188 mg、4.86 モル) を DMF 10 ml に溶解し、70-75℃にて 5 時間撹拌した。反応液を室温に戻し水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し黄色油状物質を得た。
- 10

- この黄色油状物質を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (134 mg、3.36 ミリモル) を加え、室温まで昇温させ 1 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (41 mg、収率 17%) を得た。
- 15
- 20

MS 440 (M-1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.45-1.70 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.72-2.95 (3H, m), 3.38 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.31 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.54 (2H, s), 7.43 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.2 Hz)。
- 25

## 実施例 230

1- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール

- 5 実施例5で製造した2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル] -4-ニトロイミダゾール (0.30g、0.77ミリモル) 及び4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (0.21g、0.85ミリモル) のDMF (6ml) 溶液にヨウ化ナトリウム (0.13g、0.77ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.12ml、0.77ミリモル) を加え、80℃で7時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、黄色油状物の1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (0.23g、収率63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.14 (3H, s), 1.76-2.04 (4H, m), 2.36 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 2.43-2.72 (3H, m), 2.76-3.00 (2H, m), 3.46-3.52 (1H, br), 3.98 (2H, s), 4.37-4.50 (1H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例230と同様にして、実施例231の化合物を製造した。

## 25 実施例 231

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール

収率61%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 14 (3H, s), 1. 74–2. 04 (4H, m), 2. 35 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 40 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 43–2. 70 (2H, m), 2. 74–3. 00 (2H, m), 3. 98 (2H, s),  
5 4. 25–4. 41 (1H, m), 6. 86–6. 92 (2H, m), 7. 11–7. 15 (2H, m), 8. 05 (1H, s)。

### 実施例 232

1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メチル–3–  
[4–(4–トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン–1–イル] プ  
10 ロパン–2–オール

実施例 6 で製造した 2–クロロ–1–(2–メチル–2–オキシラニルメチ  
ル)–4–ニトロイミダゾール (0. 3 g、1. 38 ミリモル) 及びピペリジン  
–4–イル–(4–トリフルオロメトキシフェニル) アミン (0. 43 g、1.  
66 ミリモル) の DMF (8 ml) 溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。反応液に水  
15 を加え、酢酸エチルで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n–ヘキサン/酢酸エチル=1/1)  
により精製し、黄色油状物の 1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–  
イル)–2–メチル–3–[4–(4–トリフルオロメトキシフェニルアミノ)  
ピペリジン–1–イル] プロパン–2–オール (0. 37 g、収率 56%) を得  
20 た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 13 (3H, s), 1. 39–1. 63 (2H, m), 1. 96–2. 09  
(2H, m), 2. 47 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 43–2. 63  
(3H, m), 2. 67–2. 83 (1H, m), 2. 87–3. 02 (1H,  
25 m), 3. 15–3. 39 (1H, m), 3. 41–3. 72 (2H, m), 3.  
97 (2H, s), 6. 46–6. 59 (2H, m), 6. 96–7. 09 (2  
H, m), 8. 05 (1H, s)。

### 実施例 233

2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(4–トリフルオロメチルフェノキシ) ピ



ペリジーン-1-イルメチル]-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
ゾールの製造

実施例 230 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イ  
ル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジ  
5 ン-1-イル] プロパン-2-オール (225 mg、0.49 ミリモル) の DM  
F (2.5 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (23 mg、0.59 ミ  
リモル) を加え、0℃で1時間撹拌した。これに氷水及び酢酸エチルを加え、析  
出物を濾取し、水で洗浄し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルから再結  
晶し、n-ヘキサンで洗浄し、微黄色固体の 2-メチル-6-ニトロ-2-[4-  
10 - (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジーン-1-イルメチル]-2,  
3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (80 mg、収率39%) を  
得た。

融点 113-114℃。

対応する出発原料を用い、実施例 233 と同様にして、実施例 234 の化合物  
15 を製造した。

#### 実施例 234

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)  
ピペリジーン-1-イルメチル]-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキ  
サゾール

20 融点 117-119℃。

#### 実施例 235

2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジーン-1-イ  
ル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-  
b] オキサゾールの製造

25 実施例 233 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イ  
ル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)  
ピペリジーン-1-イル] プロパン-2-オール (369 mg、0.77 ミリモ  
ル) を用い、実施例 232 と同様にして、黄色粉末の 2-[4-(4-トリフル  
オロメトキシフェニルアミノ) ピペリジーン-1-イル] メチル-2-メチル-6

ーニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (25 mg、  
収率7%) を得た。

MS 441 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.11–1.40 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.85–2.01  
(2H, m), 2.37 (1H, dt,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $11.4\text{ Hz}$ ), 2.  
46–2.59 (2H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 2.87 (1  
H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 2.95–3.03 (1H, m), 3.10–3.  
25 (1H, m), 3.50 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.90 (1H,  
10 d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4.29 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 6.46–6.  
52 (2H, m), 6.98–7.01 (2H, m), 7.50 (1H, s)。

#### 実施例236

- N-メチルー [1-(2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2,  
1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸  
15 tert-ブチルエステルの製造

- 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.08 g、7.31ミリモ  
ル)、N-メチルー [1-(2-メチルー2-オキシラニルメチル) ピペリジン  
-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.08 g、7.31ミ  
リモル)、及び酢酸ナトリウム (660 mg、8.04ミリモル) を1-プロパ  
20 ノール15 ml 中にて終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで  
抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃  
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール  
=200/1) で精製して塩化メチレン-イソプロピルエーテルにて結晶化を行  
い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末のN-メチルー [1-(2-メチ  
25 ルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-  
イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル  
(348 mg、収率12%) を得た。

MS 396 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

融点 198.8–201.1°C。

## 実施例 2 3 7

N-メチルー [1- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸ベンジルエステルの製造

- 5 実施例 2 3 6 で製造した N-メチルー {1- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (207 mg、0.52 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、5 時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン 5 ml、トリ  
10 エチルアミン 1 ml 及びクロロ炭酸ベンジル (0.15 ml、1.05 ミリモル) を加え、30 分室温で撹拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化を行  
15 い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の N-メチルー [1- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸ベンジルエステル (184 mg、収率 82%) を得た。

MS 430 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 融点 138.7-139.2℃。

クロロ炭酸 4-クロロベンジルを用い、実施例 2 3 7 と同様にして、実施例 2 3 8 の化合物を製造した。また、4-クロロフェニルアセチルクロリドを用い、実施例 2 3 7 と同様にして、実施例 2 3 9 の化合物を製造した。

## 実施例 2 3 8

- 25 N-メチルー [1- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル

融点 147.2-149.2℃。

## 実施例 2 3 9

2- {4- [N- (4-クロロフェニルアセチル) -N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

融点 206.8-208℃。

5 実施例240

2-メチル-2- {4- [N-メチル-N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ] アミノピペリジン-1-イル} メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例235で製造した2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ア  
10ミノピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒド  
ロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (60mg、0.14ミリモル) のメタ  
ノール (2ml) 溶液に37%ホルムアルデヒド溶液 (51μl、0.70ミリ  
モル) 及びシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (26mg、0.42ミリモル)  
を加え、更に室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷し、酢酸 (23μl、0.  
1542ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。更にこの反応液を氷冷し、炭酸  
水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥  
後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン  
/酢酸エチル=1/1) により精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、  
微黄色固体の2-メチル-2- {4- [N-メチル-N- (4-トリフルオロメ  
20トキシフェニル) ] アミノピペリジン-1-イル} メチル-6-ニトロ-2, 3-  
ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (40mg、収率65%) を得  
た。

融点 135-136℃。

実施例241

25 2- [4- (4-クロロベンジル) オキシピペリジン-1-イル] メチル-2-  
メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの  
製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.5g、10.17ミリモ  
ル)、4- (4-クロロベンジルオキシ) -1- (2-メチル-2-オキシラニ

ルメチル) ピペリジン (2.5 g、8.45ミリモル)、炭酸水素ナトリウム (0.86 g、10.24ミリモル) 及びエタノール (15 ml) の混合物を15時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、白色粉末の2-[4-(4-クロロベンジル) オキシピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (662 mg、収率16%) を得た。

融点 129-130℃。

#### 10 実施例 242

2-{4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (350 mg、1.61ミリモル)、4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ] ピペリジン (373 mg、1.66ミリモル) 及びDMF (15 ml) の混合物を70℃にて5時間撹拌した。この反応液に氷冷下にて水素化ナトリウム77 mg (1.93ミリモル) を加え、同温度下にて1時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の2-{4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (307 mg、収率47%) を得た。

融点 186-187.8℃。

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン、4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン、4-(4-クロロベンジル) ピペリジン又は4-(クロロベンゾイル) ピペリジンを用い、実施例242と同様にして、実施

例 2 4 3 ～実施例 2 4 6 の化合物を製造した。

実施例 2 4 3

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピ  
ペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
5 ザール

融点 143.5-145℃。

実施例 2 4 4

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペ  
リジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
10 ール

融点 125-126℃。

実施例 2 4 5

2-[4-(4-クロロベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル  
-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサザール  
15 融点 109-110.5℃

実施例 2 4 6

2-[4-(4-クロロベンゾイル) ピペリジン-1-イル] メチル-2-メチ  
ル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサザール  
融点 165-167℃。

20 実施例 2 4 7

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピ  
ペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサ  
ザールの製造

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチ  
25 ル)-4-ニトロイミダゾール (80mg、0.37ミリモル)、4-(4-トリ  
フルオロメチルベンゾイル) ピペリジン (95mg、0.37ミリモル)、酢  
酸ナトリウム (150mg、1.83ミリモル) 及びDMF (2ml) の混合物  
を 80℃にて終夜攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出し  
た。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムに

より乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）により精製し、白色粉末の2-メチルー6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン-1-イル]メチルー2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール（46  
5 mg、収率29%）を得た。

融点 172-174℃。

対応する出発原料を用い、実施例247と同様にして、実施例248の化合物を製造した。

#### 実施例248

10 2-メチルー6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール

融点 165-167℃。

#### 実施例249

15 (S)-2-[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチルー2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール（396mg、1.82ミリモル）及び  
20 4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ピペリジン（614mg、2.36モル）をDMF 15ml中、70-75℃にて4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、  
25 黄色油状物を得た。

この黄色油状物をDMF 15mlに溶解し、氷冷下に水素化ナトリウム87mg（2.18ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）により精製し、塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の（S）－2－[4－（3，4－ジクロロベンジルオキシ）ピペリジン－1－イルメチル]－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール（4  
5 31mg、収率44%）を得た。

MS 441 ( $M^+$ )

融点 132.0－136.0℃。

#### 実施例250

（S）－[1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1  
10 －b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－イル]－（4－トリフル  
ルオロメトキシフェニル）メタノンの製造

実施例12で製造した（R）－2－クロロ－1－（2－メチルオキシラニルメ  
チル）－4－ニトロイミダゾール（1.0g、4.6ミリモル）及び4－（4－  
トリフルオロメトキシベンゾイル）ピペリジン（1.3g、4.8ミリモル）か  
15 ら、実施例249と同様の方法により、微黄色粉末の（S）－[1－（2－メチ  
ル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール－2－  
イルメチル）ピペリジン－4－イル]－（4－トリフルオロメトキシフェニル）  
メタノン（771mg、収率37%）を得た。

融点 113.0－115.0℃。

#### 20 実施例251

（S）－1－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－  
b]オキサゾール－2－イルメチル）ピペリジン－4－カルボン酸エチルエステ  
ルの製造

2－クロロ－4－ニトロ－1H－イミダゾール（3.7g、25.1ミリモ  
25 ル）、（S）－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）ピペリジン－4－  
カルボン酸エチルエステル（4.8g、21.1ミリモル）及び炭酸水素ナトリ  
ウム（2.2g、25.1ミリモル）をエタノール25ml中にて終夜加熱還流  
した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相  
を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾



液を減圧下にて濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）により分離精製し、ジエチルエーテルで結晶化することで白色粉末の（S）-1-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール-2-イルメチル）ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル（1.4 g、収率20%）を得た。

融点 101.0-103.0℃。

#### 実施例252

（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イルメチル〕-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールの製造

4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロ-2*H*-ピリジン（0.985 g、4.05ミリモル）及び実施例12で製造した（R）-2-クロロ-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾール（0.839 g、3.86ミリモル）をDMF 15 mlに加え、60℃で8時間撹拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）により精製した。得られた油状物を、DMF 20 mlに溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム（94 mg、2.35ミリモル）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）により精製後、減圧乾燥することにより、微黄色固体の（S）-2-メチル-6-ニトロ-2-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イルメチル〕-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール（0.192 g、収率23%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.68 (3H, s), 2.46-3.39 (8H, m), 3.95 (1H, d,

$J = 10.2 \text{ Hz}$ ),  $4.49$  (1H, br),  $5.98$  (1H, s),  $7.16$  (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $7.35$  (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $7.53$  (1H, s)。

### 実施例 253

- 5 (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (500 mg、2,30 mmol) 及び  
 10 4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (730 mg、3.0 mmol) を DMF 10 ml 中、 $70-75^\circ\text{C}$  にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1)  
 15 により精製し、黄色油状物質の (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.06 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 20  $1.14$  (3H, s),  $1.80-2.04$  (4H, m),  $2.38$  (1H, d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ ),  $2.48-2.68$  (2H, m),  $2.52$  (1H, d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ ),  $2.77-2.95$  (2H, m),  $3.73$  (1H, s),  $4.01$  (2H, s),  $4.39-4.46$  (1H, m),  $6.93-6.97$  (2H, m),  $7.49-7.55$  (2H, m),  $8.08$  (1H, s)。

### 25 実施例 254

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメ

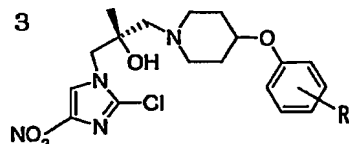
チル) -4-ニトロイミダゾール (700 mg、3.22ミリモル) 及び4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ) ピペリジン (1.09 g、4.86モル) をDMF 10 ml 中、70-75℃にて4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、黄色油状物の (S) -1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.36 g、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.12 (3H, s), 1.61-1.78 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.32 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.35-2.56 (2H, m), 2.47 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.72-2.81 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.63 (1H, bs), 3.97 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.43-7.47 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例254と同様にして、次表に示す実施例255~260の化合物を製造した。

表 13

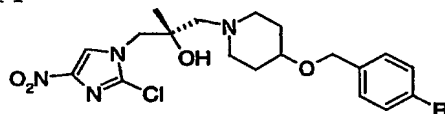


5

実施例	R	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ	収率 (%)
255	4-OCF <sub>3</sub>	1.13(3H, s), 1.77-1.89(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.37(1H, d, J=13.9Hz), 2.45-2.67(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.75-2.95(2H, m), 3.71(1H, s), 4.00(2H, s), 4.17-4.34(1H, m), 6.85-6.91(2H, m), 7.11-7.15(2H, m), 8.07(1H, s).	99
256	4-Cl	1.13(3H, s), 1.73-1.88(2H, m), 1.91-2.02(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.9Hz), 2.44-2.63(2H, m), 2.50(1H, d, J=13.9Hz), 2.76-2.95(2H, m), 3.64(1H, s), 3.99(2H, s), 4.26-4.35(1H, m), 6.79-6.86(2H, m), 7.18-7.26(2H, m), 8.06(1H, s).	99
257	4-CN	1.14(3H, s), 1.81-1.92(2H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.36(1H, d, J=13.9Hz), 2.47-2.68(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.77-2.94(2H, m), 3.53(1H, s), 4.00(2H, s), 4.40-4.47(1H, m), 6.90-6.96(2H, m), 7.53-7.60(2H, m), 8.06(1H, s).	99
258	3-CF <sub>3</sub>	1.14(3H, s), 1.81-1.91(2H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.37(1H, d, J=13.9Hz), 2.47-2.68(2H, m), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.77-2.97(2H, m), 3.61(1H, s), 3.99(2H, s), 4.38-4.44(1H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.35-7.42(1H, m), 8.07(1H, s).	99

10

表 14



15

実施例	R	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
259	OCF <sub>3</sub>	1.12(3H, s), 1.66-1.76(2H, m), 1.86-1.95(2H, m), 2.32(1H, d, J=13.9Hz), 2.36-2.55(2H, m), 2.46(1H, d, J=13.9Hz), 2.72-2.82(1H, m), 2.85-2.96(1H, m), 3.42-3.49(1H, m), 3.69(1H, s), 4.00(2H, s), 4.52(2H, s), 7.17-7.21(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 8.06(1H, s).
260	Cl	1.10(3H, s), 1.65-1.74(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 2.31(1H, d, J=13.9Hz), 2.38-2.54(2H, m), 2.46(1H, d, J=13.9Hz), 2.71-2.79(1H, m), 2.84-2.95(1H, m), 3.38-3.48(1H, m), 3.72(1H, s), 3.96(2H, s), 4.48(2H, s), 7.23-7.32(2H, m), 8.05(1H, s).

20

## 実施例 261

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル  
 25 - 3 - [4 - (3-フェニル-2-プロペニルオキシ) ピペリジン-1-イル]  
 プロパン-2-オール

実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1 - (2-メチル-2-オキシラ  
 ニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール (0.198 g、0.910 ミリモル)  
 及び 4 - (3-フェニル-2-プロペニルオキシ) ピペリジン (0.198 g、

0.910ミリモル)を用い、実施例254と同様の方法により、茶色油状物の  
(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル  
-3-[4-(3-フェニル-2-プロペニルオキシ)ピペリジン-1-イル]  
プロパン-2-オール(0.192g、収率49%)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 1.55-1.98 (4H, m), 2.28-2.94  
(6H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 3.62 (1H, br), 3.  
95 (2H, s), 4.16 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.17 (1H,  
d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, ddd,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $6.0\text{Hz}$ ,  
10 15.9Hz), 6.60 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.21-7.4  
2 (5H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例262

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{4-  
[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ]ピペリジン-1-イ  
15 ル}-2-メチルプロパン-2-オールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ  
ニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(0.217g、1.00ミリモル)及  
び4-[3-(4-クロロフェニル)アリルオキシ]ピペリジン(0.250  
g、0.995ミリモル)を用い、実施例254と同様の方法により、茶色液体  
20 の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-{4-  
-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ]ピペリジン-1-イ  
ル}-2-メチルプロパン-2-オール(0.263g、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 1.55-2.01 (4H, m), 2.28-2.99  
25 (6H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.60 (1H, br), 3.  
96 (2H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.20-6.31 (1  
H, m), 6.56 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.19-7.34 (4  
H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例263

(S) - 2 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロポキシ ] ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾールの製造

- 実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラ  
5 ニルメチル ) - 4 - ニトロイミダゾール ( 0. 103 g、0. 473 ミリモル )  
及び 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロポキシ ] ピペリジン ( 0. 109 g、  
0. 430 ミリモル ) を DMF 2 ml に溶解し、60℃ にて 4 時間攪拌した。酢  
酸エチルで抽出後、有機相を合わせ水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウ  
ムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲル  
10 カラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 3 ) により精製し  
た。得られた油状物を、DMF 2 ml に溶解し、4℃ まで冷却した。この溶液に  
水素化ナトリウム ( 15 mg、0. 375 ミリモル ) を加え、室温にて 3 時間攪  
拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取した。析出物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー ( 塩化メチレン / 酢酸エチル = 6 / 1 ) により精製後、酢酸エチ  
15 ル / n - ヘキサン = 1 / 3 ( 6 ml ) から再結晶し、白色粉末結晶の (S) - 2  
- { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロポキシ ] ピペリジン - 1 - イルメチ  
ル } - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキ  
サゾール ( 36 mg、収率 19% ) を得た。

融点 88. 8 - 91. 9℃。

#### 20 実施例 264

(S) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 3 - { 4 -  
[ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル  
- プロパン - 2 - オールの製造

- 実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラ  
25 ニルメチル ) - 4 - ニトロイミダゾール ( 0. 076 g、0. 350 ミリモル )  
及び 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピペリジン ( 0. 080 g、  
0. 334 ミリモル ) を用い、実施例 254 と同様の方法により、微黄色油状物  
の (S) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 3 - { 4  
- [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチ

ループロパン-2-オール (0.109 g、収率71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.10 (3H, s), 1.51–1.72 (2H, m), 1.78–1.92 (2H, m), 2.24–2.50 (4H, m), 2.55–2.88 (4H, m), 3.29–3.39 (1H, m), 3.58–3.66 (3H, m), 3.94 (2H, s), 7.15 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s)。

#### 実施例265

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-イル}プロパン-2-オールの製造

トリフェニル (4-トリフルオロメチルベンジル) ホスホニウムブロミド (3.00 g、5.98ミリモル) をDMSO 50mlに溶解し、氷冷下に水素化ナトリウム (0.239 g、5.98ミリモル) を加え、室温で1時間撹拌した。そこへ4-ホルミルオキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (1.497 g、5.69ミリモル) のDMSO溶液10mlを滴下し、60℃にて7時間撹拌した。酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製した。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色油状物の4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニルオキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た。

得られた4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニルオキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルをエタノール10mlに溶解し、10% Pd/C 90mgを触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮することにより、茶色液体の4-[2-(トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]ピペリジンを得た。

得られた4-[2-(トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]ピペリジン及

び実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラ  
 ニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール 0.184 g (0.844 ミリモル) を  
 用い、実施例 254 と同様に、茶色油状物の (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 -  
 ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - {4 - [2 - (4 - トリ  
 5 フルオロメチルフェニル) エトキシ] ピペリジン - 1 - イル} プロパン - 2 - オ  
 ール (0.088 g、収率 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.10 (3H, s), 1.49 - 1.92 (4H, m), 2.24 - 2.81  
 (6H, m), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.30 - 3.35  
 10 (1H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.94 (2H, s),  
 7.34 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.2$   
 Hz), 8.04 (1H, s)。

#### 実施例 266

(S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル  
 15 - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イ  
 ル] プロパン - 2 - オールの製造

実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラ  
 ニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール及び N - ピペリジン - 4 - イル - 4 - ト  
 リフルオロメトキシアニリンを用い、実施例 254 と同様に、黄色油状物の  
 20 (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル  
 - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イ  
 ル] プロパン - 2 - オール (1.36 g、収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

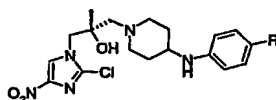
1.13 (3H, s), 1.41 - 1.57 (2H, m), 2.03 - 2.08  
 25 (2H, m), 2.34 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.49 - 2.59  
 (3H, m), 2.65 - 2.77 (2H, m), 3.08 - 3.16 (2H,  
 m), 3.24 - 3.41 (1H, m), 3.97 (2H, s), 6.47 - 6.  
 55 (2H, m), 6.98 - 7.04 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 266 と同様に、次表に示す実施例 26



7～269の化合物を製造した。

表 1 5



5

実施例	R	収率 (%)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
267	Cl	99	1.13(3H, s), 1.40-1.53(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.35(1H, d, J=13.9Hz), 2.45-2.59(3H, m), 2.71-3.01(2H, m), 3.18(1H, br), 3.48-3.58(2H, m), 3.97(2H, s), 6.47-6.54(2H, m), 7.07-7.14(2H, m), 8.05(1H, s).
268	CF <sub>3</sub>	99	1.14(3H, s), 1.42-1.59(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.35(1H, d, J=13.9Hz), 2.49-2.60(2H, m), 2.50(1H, d, J=13.9Hz), 2.74-2.98(2H, m), 3.31-3.39(1H, m), 3.51(1H, s), 3.87(1H, d, J=9.3Hz), 3.97(2H, s), 6.58(2H, d, J=8.7Hz), 7.39(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, s).
269	CN	99	1.13(3H, s), 1.40-1.53(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.35(1H, d, J=13.9Hz), 2.45-2.59(2H, m), 2.49(1H, d, J=13.9Hz), 2.71-3.01(2H, m), 3.18(1H, br), 3.48-3.58(2H, m), 3.97(2H, s), 6.51-6.57(2H, m), 7.38-7.44(2H, m), 8.05(1H, s).

10

#### 実施例 270

(S)-1-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール

15 製造

実施例 12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(0.500g、2.29ミリモル)と4-ピペリジノピペリジン(0.425g、2.53ミリモル)をDMF 5mlに溶解し、70℃にて5時間撹拌した。酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた

20 濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製し、茶色油状物の(S)-1-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール

25 (0.656g、収率74%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.11 (3H, s), 1.38-1.89 (10H, m), 2.18-2.55 (9H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.67 (1H, br), 3.94 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

## 実施例 271

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル  
- 3 - { [4 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジ  
ン-1-イル} プロパン-2-オール

- 5 実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1 - (2-メチル-2-オキシラ  
ニルメチル) - 4-ニトロイミダゾール及び 4 - [4 - (トリフルオロメトキ  
シ) フェニルスルファニル] ピペリジンを用い、実施例 270 と同様に  
して、黄色油状物の (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -  
2-メチル-3 - { [4 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) スルファニ  
10 ル] ピペリジン-1-イル} プロパン-2-オール (3.4 g、収率 99%) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.11 (3H, s), 1.58-1.73 (2H, m), 1.91-1.99  
(2H, m), 2.32 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.41-2.50  
15 (2H, m), 2.46 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.75-3.09  
(4H, m), 3.97 (2H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.  
36-7.53 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

## 実施例 272

- (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル  
20 - 3 - [4 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] プ  
ロパン-2-オール

- 4 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン及び実施例 12 で製造  
した (R) - 2-クロロ-1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-  
ニトロイミダゾールを用い、実施例 270 と同様に  
して、黄色油状物の (S) -  
25 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3 -  
[4 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] プロパ  
ン-2-オール粗製を得た。

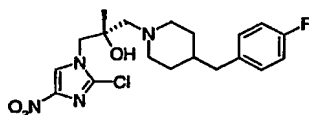
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.10 (3H, m), 1.22-1.71 (5H, m), 2.26-2.55

(6H, m), 2.66–2.96 (3H, m), 3.94 (2H, s), 7.09–7.18 (4H, m), 8.06 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例272と同様にして、次表に示す実施例273及び実施例274の化合物を製造した。

5 表16



10

実施例	R	収率 (%)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
273	4-CF <sub>3</sub>	56	1.10(3H, s), 1.14-1.38(2H, m), 1.47-1.64(3H, m), 2.29(1H, d, J=13.9Hz), 2.30-2.40(2H, m), 2.43(1H, d, J=13.9Hz), 2.60(2H, d, J=6.5Hz), 2.69(1H, d, J=11.7Hz), 2.90(1H, d, J=11.7Hz), 3.74(1H, br), 3.94(2H, s), 7.22-7.26(2H, m), 7.52-7.54(2H, m), 8.05(1H, s).
274	4-Cl	65	1.10(3H, s), 1.14-1.63(5H, m), 2.26-2.52(7H, m), 2.68(1H, d, J=11.5Hz), 2.90(1H, d, J=11.5Hz), 3.94(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.20-7.29(2H, m), 8.05(1H, s).

#### 実施例275

15 (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロパン-2-オール

4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (0.495 g、2.53ミリモル) を塩化メチレン及び水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、濃縮液に、実施例12で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (0.5 g、2.29ミリモル) 及びDMF 5 ml を加え、70℃にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。

25 得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、黄色油状物の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロパン-2-オール (0.492 g、収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 17 (3H, s), 2. 47 (1H, d,  $J=13.91\text{ Hz}$ ), 2. 58  
 -2. 64 (3H, m), 2. 78-3. 00 (2H, m), 3. 27-3. 4  
 0 (2H, m), 3. 62 (1H, br), 4. 01 (2H, s), 6. 02-  
 5 6. 05 (1H, m), 7. 23-7. 41 (5H, m), 8. 07 (1H,  
 s)。

#### 実施例 276

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル  
 -3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)プロパン-2-オール<sup>の製造</sup>

10 4-フェニルピペリジン塩酸塩 (0. 522 g、2. 64ミリモル) を塩化メ  
 チレン及び水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾  
 過した。濾液を減圧濃縮し、濃縮液に、実施例 12 で製造した (R)-2-クロ  
 ロー-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール  
 (0. 5 g、2. 29ミリモル) 及びDMF 5 ml を加え、70℃で5時間攪拌  
 15 した。酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、  
 硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/  
 1) により精製し、黄色油状物の (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダ  
 ゴール-1-イル)-2-メチル-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)  
 20 プロパン-2-オール (0. 703 g、収率81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 14 (3H, s), 1. 76-1. 89 (4H, m), 2. 36 (1H, d,  
 $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 48-2. 61 (4H, m), 2. 75-2. 89  
 (1H, m), 2. 98-3. 09 (1H, m), 3. 75 (1H, br), 3.  
 25 98 (2H, s), 7. 18-7. 35 (5H, m), 8. 08 (1H, s)。

#### 実施例 277

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル  
 -3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル]プロ  
 パン-2-オール<sup>の製造</sup>

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ  
 ニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(0.329g、1.51ミリモル)と  
 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン(0.400g、1.66  
 ミリモル)をDMF 5mlに溶解し、70℃にて3時間攪拌した。酢酸エチルで  
 5 2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾  
 燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、茶  
 色油状物の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-  
 2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-  
 10 イル]プロパン-2-オール(0.361g、収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, s) 1.71-1.93 (4H, m), 2.36 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 2.48-2.65 (4H, m), 2.77-2.90  
 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.64 (1H, br), 3.  
 15 99 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57 (2H,  
 d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s)。

#### 実施例278

(S)-{1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-  
 -ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸  
 20 tert-ブチルエステルの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ  
 ニルメチル)-4-ニトロイミダゾール及びピペリジン-4-イル-カルバミン  
 酸tert-ブチルエステルを用い、実施例277と同様にして、黄色油状物の  
 (S)-{1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-  
 25 -ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸  
 tert-ブチルエステル(収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.11 (3H, s), 1.32-1.51 (2H, m), 1.44 (9H,  
 m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.32 (1H, d,  $J=13.9$

H z), 2.39–2.55 (2H, m), 2.46 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.67–2.96 (3H, m), 3.44 (1H, br), 3.59 (1H, s), 3.96 (2H, s), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例279

- 5 (S) – {1 – [3 – (2 – クロロ – 4 – ニトロイミダゾール – 1 – イル) – 2 – ヒドロキシ – 2 – メチル – プロピル] ピペリジン – 4 – イル} – N – [2 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert – ブチルエステルの製造

- 10 実施例12で製造した (R) – 2 – クロロ – 1 – (2 – メチル – 2 – オキシラニルメチル) – 4 – ニトロイミダゾール (0.332 g、0.891ミリモル) 及びピペリジン – 4 – イル – N – [2 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert – ブチルエステル (0.194 g、0.891ミリモル) を用い、実施例277と同様の方法により、微黄色油状物の (S) – {1 – [3 – (2 – クロロ – 4 – ニトロイミダゾール – 1 – イル) – 2 – ヒドロキシ – 2 – メチル – プロピル] ピペリジン – 4 – イル} – N – [2 – (4 – トリフル  
15 オロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert – ブチルエステル (0.370 g、収率70%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 20 1.12 (3H, s), 1.49 (9H, s), 1.55–1.80 (4H, m), 2.17–2.57 (4H, m), 2.70–2.98 (4H, m), 3.21–3.30 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.95 (2H, s), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例280

- 25 (S) – 2 – メチル – 6 – ニトロ – 2 – [4 – (4 – トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン – 1 – イルメチル] – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾールの製造

実施例253で製造した (S) – 1 – (2 – クロロ – 4 – ニトロイミダゾール – 1 – イル) – 2 – メチル – 3 – [4 – (4 – トリフルオロメチルフェノキシ)

ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.06 g、2.3ミリモル)  
 をDMF 15 ml に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム (110 mg、  
 2.76ミリモル) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エ  
 5 チルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過  
 した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (塩化メチレン/酢酸エチル=5/1) により精製し、塩化メチレン-ジイソプ  
 ロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S)-2-メチル-6-ニトロ  
 -2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イルメチ  
 ル]-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (431 mg、収  
 10 率44%) を得た。

MS 427 (M+1)<sup>+</sup>

光学純度 97.8% ee

$[\alpha]_D^{27} = -2.07^\circ$  (濃度: 1.064, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

15 1.61 (3H, s), 1.67-1.92 (4H, m), 2.41-2.51  
 (1H, m), 2.57 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.58-2.67  
 (1H, m), 2.88 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.74-2.98  
 (2H, m), 3.91 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.31 (1H, d,  
 J=9.7 Hz), 4.28-4.36 (1H, m), 6.91 (2H, d, J  
 20 =8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H,  
 s)。

#### 実施例281

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジ  
 ルオキシ) ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1  
 25 -b] オキサゾールの製造

実施例254で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール  
 -1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキ  
 シ) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オール (1.36 g、2.8ミリモ  
 ル) をDMF 15 ml に溶解した。この溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (13

4 mg、3.36ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=10/1)により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(431 mg、収率44%)を得た。

MS 440 (M-1)<sup>+</sup>

10 融点 91-92°C

光学純度 99.6% ee

$[\alpha]_D^{27} = -8.63^\circ$  (濃度: 1.066, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.44-1.66 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.71-1.85 (2H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 2.44-2.56 (1H, m), 2.52 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.72-2.81 (1H, m), 2.84 (1H, d, J=14.9 Hz), 2.87-2.94 (1H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.31 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.54 (2H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.56-7.60 (2H, m)。

#### 実施例282

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例266で製造した(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-2-オールを用い、実施例281と同様にして、白色粉末の(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニ



ル) アミノピペリジーン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (収率73%) を得た。

融点 107.5-109.0℃

MS 441 ( $M^+$ )

5 光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{27} = 19.19^\circ$  (濃度: 1.006,  $CHCl_3$ )。

#### 実施例283

(S) - [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジーン-4-イル] カルバミン酸

10 tert-ブチルエステルの製造

実施例278で製造した (S) - {1- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペリジーン-4-イル} カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例281と同様の方法により、白色粉末の (S) - [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジーン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (収率49%) を得た。

15

MS 381 ( $M^+$ )

融点 158.5-160.7℃。

#### 実施例284

20 (S) - [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジーン-4-イル] -N- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例279で製造した (S) - {1- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペリジーン-4-イル} -N- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.37 g、0.627ミリモル) を用い、実施例281と同様の方法により、微黄色粉末結晶の (S) - [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-

25

イルメチル) ピペリジン-4-イル] -N- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.211 g、収率 63%) を得た。

融点 206.8-208.6℃。

#### 5 実施例 285

(S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン-1-イルメチル} - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

10 実施例 271 で製造した (S) - 1- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3- { [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン-1-イル} プロパン-2-オールを用い、実施例 281 と同様にして、白色粉末の (S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン-1-イルメチル} - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (収率 62  
15 %) を得た。

MS 458 ( $M^+$ )

融点 133.0-137.4℃。

#### 実施例 286

20 (S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 272 で製造した (S) - 1- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] プロパン-2-オールを用い、実施例 281 と同様  
25 にして、白色粉末の (S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-イル] メチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (収率 55%) を得た。

融点 111.0-112.5℃

MS : 440 ( $M^+$ )

光学純度 99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = 5.38^\circ$  (濃度: 1.004,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 実施例 287

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 275 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (0.492 g、1.31 ミリ  
10 モル) を DMF 8 ml に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (63 mg、1.57 ミリモル) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン = 4 / 1) によ  
15 り精製後、塩化メチレン及び酢酸エチルから再結晶し、微黄色固体の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (0.059 g、収率 13%) を得た。

融点 200.1 - 201℃。

#### 20 実施例 288

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 276 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) プロ  
25 パン - 2 - オール (0.703 g、1.86 ミリモル) を DMF 12 ml に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (89 mg、2.23 ミリモル) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取した。析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン = 3 / 1) により精製後、酢酸エチルから再結晶し、白色粉末結晶の (S) - 2 - メチ

ルー6-ニトロ-2-(4-フェニルピペリジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(0.230g、収率36%)を得た。

融点 158.8-163.9℃。

- 5 対応する出発原料を用い、実施例288と同様にして、実施例289～実施例294の化合物を製造した。

実施例289

(S)-1'-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-[1,4']ビペリジニル

- 10 融点 163.4-164.9℃。

実施例290

(S)-2-メチルー6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

- 15 融点 138.7-139.9℃。

実施例291

(S)-2-メチルー6-ニトロ-2-[4-(3-フェニルー2-プロペニルオキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

- 20 融点 91.3-92.7℃。

実施例292

(S)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ]ピペリジン-1-イルメチル}-2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

- 25 融点 140.6-142.8℃。

実施例293

(S)-2-メチルー6-ニトロ-2-{4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-イルメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 84.6–86.8℃。

実施例294

(S)–2–{4–[2–(4–クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン–1–  
イルメチル}–2–メチル–6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–  
5 b]オキサゾール

融点 92.5–94℃。

実施例295

(S)–[1–(2–メチル–6–ニトロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–  
b]オキサゾール–2–イルメチル)ピペリジン–4–イル]–N–メチル–  
10 (4–トリフルオロメトキシフェニル)アミンの製造

実施例282で製造した(S)–2–[4–(4–トリフルオロメトキシフェ  
ニル)アミノピペリジン–1–イル]メチル–2–メチル–6–ニトロ–2,3–  
ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール(400mg、0.90ミリモ  
ル)をメタノール10mlに溶解し、37%ホルムアルデヒド溶液(0.13  
15 ml、4.52ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(170mg、  
2.71ミリモル)及び酢酸(0.17ml、2.71ミリモル)を加え、30  
分室温で撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレ  
ンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を  
減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレ  
20 ン/メタノール=100/1)により精製し、塩化メチレン–ジイソプロピルエ  
ーテルから再結晶して、淡黄色針状結晶の(S)–[1–(2–メチル–6–ニ  
トロ–2,3–ジヒドロイミダゾ[2,1–b]オキサゾール–2–イルメチ  
ル)ピペリジン–4–イル]–N–メチル–(4–トリフルオロメトキシフェニ  
ル)アミン(309mg、収率78%)を得た。

25 光学純度 99.9% ee

$[\alpha]_D^{17} = 7.77$  (濃度: 1.042、CHCl<sub>3</sub>)

MS 455 (M<sup>+</sup>)

融点 133.2–134.4℃。

実施例296

(S) -N- [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) アセトアミドの製造

- 実施例 282 で製造した (S) -2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) アミノピペリジン-1-イル] メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (153 mg、0.35 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 76  $\mu$  l 及びアセチルクロリド 30  $\mu$  l を加え、1.5 時間室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶化して、白色粉末の (S) -N- [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -N- (4-トリフルオロメトキシフェニル) アセトアミド (82 mg、収率 49%) を得た。

MS 484 (M+1)<sup>+</sup>

融点 137.0-138.7°C。

#### 実施例 297

- (S) -2- {4-N- [ (4-トリフルオロメチルフェニル) アセチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 実施例 283 で製造した (S) - [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.1 g、0.262 ミリモル) をエタノール 4 ml に溶解し、6 規定の塩酸 3 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮液に塩化メチレン 4 ml 及びトリエチルアミン 4 ml を加え、室温で 5 分攪拌後、濃縮した。トルエン 10 ml を加え、濃縮することにより、水を共沸した。濃縮液に 4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (0.064 g、0.315 ミリモル)、塩化メチレン 4 ml、トリエチルア

ミン (0.06 ml、0.393 ミリモル) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSCD) (0.065 g、0.341 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/2により精製した。酢酸エチル 3 ml から再結晶し、白色粉末結晶の (S)-2-{4-N-[(4-トリフルオロメチルフェニル) アセチル] アミノピペリジン-1-イル} メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (32 mg、収率 26%) を得た。

融点 152.7-154.3℃。

#### 実施例 298

(S)-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 283 で製造した (S)-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.300 g、0.787 ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、20 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつ加えた。この混合物を室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 6 ml に溶解した。この溶液に、4-(トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (0.166 g、0.944 ミリモル) を DMF 4 ml に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.153 g、0.944 ミリモル) を 25 加えて 4 時間室温で攪拌した混合物を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌後、65℃にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) により精製した。酢酸エチルより再

結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステル (0. 107 g、収率 28%) を得た。

5 融点 141. 2 - 144℃。

対応する出発原料を用い、実施例 298 と同様にして、実施例 299 及び実施例 300 の化合物を製造した。

#### 実施例 299

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン - 4 - イルエステル

融点 134. 4 - 136. 9℃。

#### 実施例 300

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル

融点 156. 2 - 158. 5℃。

#### 実施例 301

(S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミンの製造

実施例 283 で製造した (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0. 300 g、0. 787 ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつを加えた。この混合物を室温で 20 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 4 ml に溶解し、そこへ 4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (0. 164 g、0. 945 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナト



- リウム (0.099 g、1.57ミリモル) 及び酢酸 (0.09 ml、1.57ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製した。イソプロピルアルコールから再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミン (0.078 g、収率 22%) を得た。

融点 148.6 - 152.9℃。

#### 実施例 302

- (S) - 1 - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ウレアの製造

- 実施例 283 で製造した (S) - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.300 g、0.787ミリモル) を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、20 時間室温で攪拌した。減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 4 ml ずつ加え、室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮した。これを「残渣1」とする。

- 一方、4 - トリフルオロメチルアニリン (0.139 g、0.865ミリモル) を THF 4 ml に溶解し、ピリジン (0.07 ml、0.865ミリモル) を加え、氷冷下、クロロギ酸フェニル (0.108 ml、0.865ミリモル) を加え、室温で1時間反応した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、10%塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。

得られた残渣をジメチルスルホキシド 6 ml に溶解した。これを先ほどの「残

渣1」に加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/アセトン=2/1）により精製した。イソプロピルアルコール/*n*-ヘキサン（1/1）6 ml から再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の（S）-1-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレア（0.064 g、収率17%）を得た。

10 融点 136.8-139.9℃。

### 実施例303

（S）-2-[4-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールの製造

- 15 実施例283で製造した（S）-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（360 mg、0.92ミリモル）を塩化メチレン5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸5 ml を加え、5時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン10 ml 及びトリエチル
- 20 アミン2 ml を加え、続いて4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド（0.3 ml、1.85ミリモル）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=20/1）により分離精製し
- 25 た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の（S）-2-[4-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノピペリジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール（232 mg、収率55%）を得た。

MS 454 (M+H)<sup>+</sup>

融点 170.5–171.7℃。

#### 実施例304

(S) – [1 – (2 – メチル – 6 – ニトロ – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾール – 2 – イルメチル) ピペリジン – 4 – イル] – 2 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) エチルアミンの製造

実施例284で製造した (S) – [1 – (2 – メチル – 6 – ニトロ – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾール – 2 – イルメチル) ピペリジン – 4 – イル] – N – [2 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) エチル] カルバミン酸 tert – ブチルエステル (0.196 g、0.354ミリモル) を塩化メチレン2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸1 ml を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、イソプロピルエーテルを加え固化させ、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) – [1 – (2 – メチル – 6 – ニトロ – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾール – 2 – イルメチル) ピペリジン – 4 – イル] – 2 – (4 – トリフルオロメチルフェニル) エチルアミン (0.020 g、収率12%) を得た。

融点 80.7–84.2℃。

#### 実施例305

(S) – 2 – メチル – 6 – ニトロ – 2 – {4 – [4 – (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルフィニル] ピペリジン – 1 – イルメチル} – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾールの製造

実施例285で製造した (S) – 2 – メチル – 6 – ニトロ – 2 – {4 – [4 – (トリフルオロメトキシフェニル) スルファニル] ピペリジン – 1 – イルメチル} – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [2, 1 – b] オキサゾール (300 mg、0.65ミリモル) を塩化メチレン5 ml に溶解した。この溶液にm – クロロ過安息香酸 (169 mg、0.69ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液

を塩化メチレンで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクログラフィ（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、酢酸エチル－イソプロピルエーテルから結晶化させた。結晶を濾取し、乾燥することにより、白色粉末の（S）－2－メチル－6－ニトロ－2－{4－[4－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンスルフィニル]ピペリジン－1－イルメチル}－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール（219mg、収率71%）を得た。

MS 475 (M+H)<sup>+</sup>

10 融点 107－109℃。

#### 実施例306

2－（4－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－1－イル）メチル－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾールの製造

15 2－クロロ－4－ニトロ－1H－イミダゾール（3.19g、21.6ミリモル）と4－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル（5.53g、21.6ミリモル）及び酢酸ナトリウム（1.95g、23.8ミリモル）を1－プロパノール50mlに溶解させ、48時間加熱還流した。反応液を塩化メチレンで希釈後、水及び飽和食塩水により洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（塩化メチレン／メタノール＝100／1）により精製後、塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルを加え結晶化した。濾取後減圧乾燥することにより白色粉末結晶の2－（4－tert－ブトキシカルボニルピペラジン－1－イル）メチル－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ[2，1－b]オキサゾール（1.85g、収率23%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.62 (3H, s), 2.45－2.68 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9Hz), 3.30 (4H, br), 3.

9.3 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.30 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.54 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例306と同様にして、実施例307の化合物を製造した。

#### 5 実施例307

2-[4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率18%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.67 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.22 (4H, br), 3.97 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.35-4.50 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

#### 実施例308

15 2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.59 g、10.8ミリモル) 及び1-(2-メチル-2-オキランイルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン (3.23 g、10.8ミリモル) の1-プロパノール (20 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (1.95 g、23.8ミリモル) を加え終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルにて結晶化させて、淡黄色粉末の2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (1.34 g、収率29%) を得た。

MS 411 ( $\text{M}^+$ )

融点 159–160℃。

また上記シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製により、中間体である 2-クロロ-1-{3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジーン-1-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチル}プロピル-4-ニトロイミダゾールを黄色油状物として得た (697mg、収率 15%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 17 (3H, s), 2. 32–2. 91 (6H, s), 3. 26–3. 31 (4H, m), 4. 03 (2H, s), 6. 71 (1H, s), 6. 89–6. 93 (2H, m), 7. 45–7. 51 (2H, m), 8. 06 (1H, s)。

- 10 対応する出発原料を用い、実施例 308 と同様にして、実施例 309～実施例 311 の化合物を製造した。

#### 実施例 309

2-[4-(4-ビフェニリル)ピペラジーン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

- 15 収率 32%、融点 223–227. 8℃。

#### 実施例 310

2-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 14%、融点 196. 6–197. 3℃。

- 20 実施例 311

2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジーン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 18%

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 61 (3H, s), 2. 61 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 2. 65–2. 73 (2H, m), 2. 82–2. 95 (2H, m), 2. 93 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 2. 99–3. 09 (4H, m), 3. 94 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4. 34 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 6. 78–6. 8

6 (2H, m), 7.06–7.11 (2H, m), 7.53 (1H, s)。

### 実施例 312

1–[3–(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル]プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (863mg、5.85ミリモル) 及び 4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5g、5.85ミリモル) を 1-プロパノール (10m) に溶解し、6時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、白色粉末結晶の 1–[3–(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル]プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (705mg、収率 29.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.15 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.35 (1H, d, J=13.9Hz), 2.45–2.65 (5H, m), 3.25 (1H, s), 3.42 (4H, t, J=4.3Hz), 4.00 (2H, s), 8.05 (1H, s)。

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール及び 4-(2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル又は 4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを用い、実施例 312 と同様に、実施例 313～実施例 315 の化合物を製造した。

### 実施例 313

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
微黄色粉末結晶、収率 43%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 46 (9H, s), 2. 16–2. 50 (4H, m), 2. 55–2. 70 (2H, m), 3. 40–3. 51 (4H, m), 3. 64 (1H, s), 3. 91–4. 09 (2H, m), 4. 17 (1H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $13.5\text{ Hz}$ ), 8. 00 (1H, s)。

#### 5 実施例 314

4- [4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -3-ヒドロキシ-3-メチルブチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
白色粉末、収率 17%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1. 23 (3H, s), 1. 40–1. 74 (11H, m), 2. 23–2. 58 (5H, m), 2. 81–2. 95 (1H, m), 3. 26–3. 51 (4H, m), 3. 91 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 3. 99 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6. 94 (1H, s), 8. 07 (1H, s)。

#### 実施例 315

15 4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル  
微黄色油状物、収率 81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1. 14 (3H, s), 2. 35–2. 76 (6H, m), 3. 43–3. 61 (4H, m), 4. 01 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 7. 28–7. 43 (5H, m), 8. 04 (1H, s)。

#### 実施例 316

4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステルの製

#### 25 造

実施例 312 で製造した 1- [3- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチル] プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (150mg、0.37ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (5ml) の混合物を 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣を塩



化メチレン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.23 ml、1.63 ミリモル) 及びクロロギ酸イソブチル (112 mg、0.82 ミリモル) をこの順に加え、30分室温で攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して、4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステルを得た。これを精製せずにそのまま次の工程へと進めた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.93 (6H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.14 (3H, s), 1.82-2.00 (1H, m), 2.39 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.47-2.73 (5H, m), 3.11 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.41-3.55 (4H, m), 3.87 (2H, s), 4.04 (1H, s), 8.10 (1H, s)。

#### 実施例 317

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

実施例 315 で製造した 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (55.22 g、126.11 ミリモル) 及び 1,4-ジオキサン (550 ml) の混合物に水素化ナトリウム (6.05 g、151.25 ミリモル) を加え、14時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより 2 回抽出し、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、白色粉末結晶の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (26.54 g、収率 52%) を得た。

融点 130.5-132.1°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 61 (3H, s), 2. 38–2. 69 (5H, m), 2. 86 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3. 10–3. 50 (4H, m), 3. 92 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4. 33 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 5. 11 (2H, s), 7. 23–7. 38 (5H, m), 7. 53 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例317と同様にして、実施例318～実施例320の化合物を製造した。

#### 実施例318

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸イソブチルエステル  
10 微黄色粉末結晶、収率39%、融点176. 5–177. 3℃。

#### 実施例319

4- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル  
15 白色粉末結晶、収率45%、融点185–188℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 45 (9H, s), 2. 48–2. 58 (4H, m), 2. 85 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3. 31–3. 45 (4H, m), 4. 20 (1H, dd,  $J=6.9\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 4. 34 (1H, dd,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 5. 35–5. 48 (1H, m), 7. 55 (1H, s)。

#### 実施例320

4- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル  
25 微黄色粉末、収率70%、融点 190–191℃ (分解)。

#### 実施例321

4- [3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例 39 で製造したメタンスルホン酸 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピルエステル (2 g、6.6 ミリモル)、ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g、7.5 ミリモル)、トリエチルアミン (1.3 g、12.8  
5 5 ミリモル)、ヨウ化カリウム (1.8 g、10.8 ミリモル) 及び DMF (15 ml) の混合物を 60℃ にて終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール =  
10 20/1) により精製し、白色粉末の 4- [3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g、収率 73%) を得た。

融点 166-167℃。

#### 15 実施例 322

2-メチル-6-ニトロ-2- (ピペラジーン-1-イルメチル) -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール・二塩酸塩の製造

実施例 306 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (1, 19 g、3.24 ミリモル) をトリフルオロ酢酸  
20 (30 ml) に溶解し、3 時間室温で撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (30 ml) に溶解し、氷冷撹拌した。塩化水素の酢酸エチル溶液を少しずつ加え、同温度で 30 分撹拌した。析出した結晶を濾取して黄色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2- (ピペラジーン-1-イルメチル) -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール・二塩酸塩 (1.06 g、収率 96%) を  
25 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.68 (3H, s), 3.00-3.59 (6H, m), 4.14 (1H, d,  $J=11.1$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J=11.1$  Hz), 4.50-6.

1 2 (4H, br), 8.17 (1H, s), 9.62 (2H, br)。

### 実施例 3 2 3

2- [4- (4-ビフェニルメチル) ピペラジーン-1-イルメチル] -6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 5 実施例 3 1 9 で製造した 4- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (400mg、1.13ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (10ml) の混合物を 4 時間室温で撹拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (2ml、14.35ミリモル) を
- 10 加え、中和した。得られる液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール (10ml) に溶解し、次いでこれに 4-フェニルベンズアルデヒド (515mg、2.83ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (214mg、3.41ミリモル)、酢酸 (0.21ml、3.67ミリモル) の順に加え、終夜室温で撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相
- 15 を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末の 2- [4- (4-ビフェニルメチル) ピペラジーン-1-イルメチル] -6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (188mg、収
- 20 率 40%) を得た。

融点 183-185℃ (分解)。

対応する出発原料を用い、実施例 3 2 3 と同様にして、実施例 3 2 4 ~ 実施例 3 2 9 の化合物を製造した。

### 実施例 3 2 4

- 25 2- {2- [4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジーン-1-イル] エチル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率 36%、融点 148-149℃。

### 実施例 3 2 5

2-メチル-6-ニトロ-2- {3- [4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] プロピル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率57%、融点 154-156℃。

#### 5 実施例326

2- {2- [4- (4-ビフェニルメチル) ピペラジン-1-イル] エチル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率53%、融点 181-182℃。

#### 10 実施例327

2- {3- [4- (4-ビフェニルメチル) ピペラジン-1-イル] プロピル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率65%、融点 176-178℃。

#### 15 実施例328

4- (N, N-ジメチルアミノ) -4' - [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イルメチル] ビフェニル

白色粉末、収率 68%

#### 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm:

1. 58 (3H, s), 2. 36 (4H, br), 2. 50-2. 60 (2H, m), 2. 54 (1H, d, J=14. 8Hz), 2. 67-2. 76 (2H, m), 2. 84 (1H, d, J=14. 8Hz), 2. 99 (6H, s), 3. 41 (1H, d, J=12. 9Hz), 3. 48 (1H, d, J=12. 9Hz), 3. 87 (1H, d, J=9. 7Hz), 4. 30 (1H, d, J=9. 7Hz), 6. 76-6. 82 (2H, m), 7. 25-7. 29 (2H, m), 7. 46-7. 51 (4H, m), 7. 53 (1H, s)。

#### 実施例329

2-メチル-6-ニトロ-2- [4- (2-フェニル-1H-イミダゾール-4

ーイルメチル) ピペラジン-1-イルメチル] -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

白色粉末、収率93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1.52 (3H, s), 2.10-2.64 (6H, m), 2.67 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.10-3.70 (4H, br), 4.04 (1H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, br), 7.27-7.34 (1H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.88-7.93 (2H, m), 8.12 (1H, s)。
- 10

### 実施例330

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] エタノンの製造

- 15 3, 4-(ジクロロフェニル) 酢酸 (418mg、2.04ミリモル) 及び塩化チオニル (3ml) の混合物を6時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、対応する酸クロリドを得た。

- 一方、実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (300mg、0.816ミリモル) 及びトリフル
- 20 ルオロ酢酸 (6ml) の混合物を室温下にて6時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、トリエチルアミン (2ml、14.35ミリモル) を加えた。この溶液に、氷冷下にて上記で得られた酸クロリドを塩化メチレン5mlに溶解した溶液を徐々に加え、室温下にて30分攪拌
- 25 した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、白色粉末結晶の2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル

メチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (255mg、収率69%) を得た。  
融点 189-191℃。

対応する出発原料を用い、実施例330と同様にして、実施例331及び実施例332の化合物を得た。

5 実施例331

1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エタノン

融点 168-171.4℃。

10 実施例332

2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル] エタノン

融点 209-211℃。

15 実施例333

2-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) アセトアミドの製造

実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (500mg、1.36ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (15ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (2ml、14.35ミリモル) を加え、中和した。この液を減圧下にて濃縮し、残渣をDMF (10ml) に溶解し、これに2-ブロモ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) アセトアミド (423mg、1.5ミリモル)、炭酸カリウム (207mg、1.5ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (204mg、1.36ミリモル) を加え、5時間室温で撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウム

により乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝１００／１）により精製し、白色粉末の２－〔４－（２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル〕－Ｎ－（４－トリフルオロメチルフェニル）アセトアミド（３８９ｍｇ、収率６１％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 62 (3H, s), 2. 53–2. 84 (9H, m), 2. 88 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3. 06 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3. 14 (1  
10 H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3. 93 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4. 30 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 7. 55 (1H, s), 7. 55–7. 59 (2H, m), 7. 65–7. 71 (2H, m), 9. 20 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例３３３と同様にして、実施例３３４～実施例３３６の化合物を製造した。

#### 15 実施例３３４

〔４－（２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル〕酢酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 60 (3H, s), 2. 45–2.  
20 64 (6H, m), 2. 55 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 2. 72–2. 81 (2H, m), 2. 87 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3. 14 (2H, s), 3. 90 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4. 16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 31 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 7. 57 (1H, s)。

#### 実施例３３５

25 ３－〔３－〔４－（２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル〕プロピル〕－３Ｈ－ベンゾオキサゾール－２－オン

融点 123–126℃。

#### 実施例３３６



1- (4-クロロフェニル) - 2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 5 1. 60 (3H, s), 2. 47 (4H, br), 2. 53 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 2. 57-2. 65 (2H, m), 2. 74-2. 84 (2H, m), 2. 87 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3. 64 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3. 75 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3. 90 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4. 30 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 7. 42 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 54 (1H, s), 7. 92 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。
- 10

### 実施例 337

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸

### 15 塩の製造

実施例 306 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (130 mg、0. 35 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (3 ml) 及び塩化メチレン (5 ml) の混合物を室温下にて 1 時間攪拌した。

- 20 反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (107. 5 mg、1. 06 ミリモル) を加えた。この液に氷冷下にてクロロギ酸ベンジル (120 mg、0. 71 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲル
- 25 カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、黄色オイルを得た。このオイルを酢酸エチル (5 ml) に溶解した。そこへ飽和塩酸酢酸エチル溶液を加え、析出晶を濾取することにより、白色粉末結晶の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸

塩 (46.8 mg、収率30%) を得た。

融点 130.5–132.1℃。

対応する出発原料を用い、実施例337と同様にして、実施例338～340の化合物を製造した。

5 実施例338

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸フェニルエステル

融点 81–85℃。

実施例339

- 10 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸イソプロピルエステル  
融点 158.3–159.8℃。

実施例340

- 15 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸n-オクチルエステル  
融点 138–139.4℃。

実施例341

- 20 4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

- 25 実施例319で製造した4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(400 mg、1.13ミリモル)を塩化メチレン(2 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をDMF(1 ml)に溶解し、トリエチルアミン(1 ml)を加えて中和し、中和液とした。

一方、4-トリフルオロメチルベンジルアルコール(297 mg、1.69ミリモル)をDMF(1 ml)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(274 mg、1.69ミリモル)を加え、室温下にて1時間攪拌し、活性エス

テルを調製した。

この活性エステルの溶液を上記の中和液に加え、室温下にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製し、微黄色粉末結晶の4-（6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル（322mg、収率63%）を得た。

10 融点 120-122℃。

対応する出発原料を用い、実施例341と同様にして、実施例342及び実施例343の化合物を製造した。

#### 実施例342

4-〔2-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

微黄色粉末、収率68%、融点 139-140℃。

#### 実施例343

4-〔3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル）プロピル〕ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル

微黄色粉末、収率57%、融点 130-133℃。

#### 実施例344

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジン-1-カルボン酸3-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-プロピニルエステル・マレイン酸塩の製造

実施例306で製造した2-（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（220mg、0.6ミリモル）、トリフルオロ酢酸（1

m l) 及び塩化メチレン (2 m l) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 2 m l に溶解し、トリエチルアミン (1 m l、7. 1 7 ミリモル) を加え中和した。得られる中和液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF (2 m l) に溶解した。

- 5 一方、3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-プロピン-1-オール (1 1 0 m、0. 5 5 ミリモル)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (9 0 m g、0. 5 5 ミリモル) 及び DMF (2 m l) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌し、活性エステルを調製した。

- この活性エステルを先の DMF 溶液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液  
10 に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=5/1) により精製した。

- 得られたフリー体をエタノール 5 m l に溶解し、これにマレイン酸 (9 6 m g、  
15 0. 8 3 ミリモル) をエタノール (5 m l) に溶解した溶液を加えた。析出晶を、濾取することにより、白色粉末の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-プロピニルエステル・マレイン酸塩 (2 2 7 m g、収率 6 8 %) を得た。

- 20 融点 1 6 6 °C (分解)。

#### 実施例 3 4 5

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 4-メチルスルファニルベンジルエステルの製造

- 25 実施例 3 0 6 で製造した 2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (9 0 0 m g、2. 4 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (2 0 m l) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 2 0 m l に溶解し、トリエチルアミン (6 m l、4 3.

0.5ミリモル)を加え中和した。減圧下にて濃縮した。残渣をDMF (5ml)に溶解した。

一方、4-メチルスルファニルベンジルアルコール (470mg、3ミリモル)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (500mg、3.1ミリモル) 及びDMF (10ml)の混合物を室温下にて3時間攪拌し、活性エステルを調製した。

この活性エステルを先のDMF溶液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1)により精製し、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メチルスルファニルベンジルエステル (860mg、収率79%)を得た。

15 融点 118-120℃。

#### 実施例346

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メタンスルフィニルベンジルエステルの製造

20 実施例345で製造した4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メチルスルファニルベンジルエステル (300mg、0.67ミリモル) 及び塩化メチレン (10ml)の混合物に、氷冷下にてm-クロロ過安息香酸 (210mg、0.85ミリモル)を加え、同温度下にて2時間攪拌した。反応液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をイソプロピルアルコール/エーテルから再結晶し、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-メタンスルフィニルベンジルエステ

ル (203mg、収率65%)を得た。

融点 117-121℃。

#### 実施例347

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-ヒドロキシベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ベンジルエステル(400mg、0.75ミリモル)及びTHF(10ml)の混合物に、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムフロリド(1M)THF溶液(0.8ml、0.8ミリモル)を加え、同温度下にて20分撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、微黄色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-ヒドロキシベンジルエステル(95mg、収率30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.59 (3H, s), 2.30-2.70 (4H, m), 2.56 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 2.86 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.10-3.55 (4H, m), 3.91 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.30 (1H, br s), 6.84 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s)。

#### 25 実施例348

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸4-アセチルベンジルエステルの製造

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オ

- キサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸4-(1, 1-ジメトキシエチル) ベンジルエステル (600mg、1.23ミリモル)、1規定塩酸10ml (10ミリモル) 及びTHF (15ml) の混合物を室温下にて2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルにより抽出した。水洗後、
- 5 飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸4-アセチルベンジルエステル (558mg、収率99%) を得た。
- 10 融点 101-102℃。

#### 実施例349

- 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸4-ベンゾイルベンジルエステルの製造
- 15 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸4-(ジメトキシフェニルメチル) ベンジルエステル (800mg、1.45ミリモル) を用い、実施例348の方法により、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン
- 20 -1-カルボン酸4-ベンゾイルベンジルエステル (630mg、収率86%) を得た。
- 融点 105-107℃。

#### 実施例350

- 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン
- 25 -1-カルボン酸4-アミノベンジルエステルの製造
- 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ベンジルエステル (340mg、0.66ミリモ

ル)、トリフルオロ酢酸 2 ml 及び塩化メチレン (10 ml) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中和し、分液後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、

5 微黄色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 4-アミノベンジルエステル (100 mg、収率 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.61 (3H, s), 2.35-2.70 (4H, m), 2.56 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 3.05-3.55 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 3.91 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 6.55 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s)。

10

#### 15 実施例 351

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸フェニルアミド塩酸塩の製造

実施例 306 で製造した 2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (130 mg、0.35 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) の混合物を室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。この液にフェニルイソシアネート (63 mg、0.53 ミリモル) を加え、室温下にて 30 分攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、アモルファスを得た。

20

25

このアモルファスを酢酸エチルに溶解し、飽和塩酸/酢酸エチル溶液を加える



ことにより得られる結晶を濾取し、微黄色粉末結晶の4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸フェニルアミド塩酸塩(124mg、収率55%)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.55 (3H, s), 2.50-2.56 (4H, m), 2.75 (2H, s), 3.21-3.40 (4H, m), 4.05 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.59 (1H, s)。

#### 実施例352

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸イソプロピルアミドの製造

- 15 実施例306で製造した4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(140mg、0.38ミリモル)及びトリフルオロ酢酸(3ml)の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン3mlに溶解し、トリエチルアミン(2ml、14.35ミリモル)を加えた。この液にイソプロピルイソシアネート(75 $\mu$ l、0.76ミリモル)を加え、室温下にて1時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=50/1)により精製し、白色粉末の4-(2-メチル-6-ニ
- 20 トロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸イソプロピルアミド(90mg、収率67%)を得た。

融点 175-176.3°C。

対応する出発原料を用い、実施例352と同様にして、実施例353及び実施

例 3 5 4 の化合物を製造した。

### 実施例 3 5 3

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 (3-クロロフェニル) アミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 56 (3H, s), 2. 50-2. 56 (4H, m), 2. 77 (2H, s), 3. 21-3. 40 (4H, m), 4. 08 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 4. 26 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 6. 95 (1H, bd,  $J=8.0$  Hz), 7. 23 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7. 36 (1H, bd,  $J=8.0$  Hz), 7. 61 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 61 (1H, s)。

### 実施例 3 5 4

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド  
融点 216. 5-218. 5℃。

### 実施例 3 5 5

4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボチオ酸 (4-クロロフェニル) アミドの製造

実施例 3 2 2 で製造した 2-メチル-6-ニトロ-2- (ピペラジン-1-イルメチル) -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール・二塩酸塩 (196 mg、0. 73 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (0. 27 ml、1. 94 ミリモル) を加え、均一化させた。これに 4-クロロフェニルイソチオシアネート (140 mg、0. 83 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を水洗後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) により精製し、淡茶粉末の 4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒ

ドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボチオ酸 (4-クロロフェニル) アミド (128mg、収率40%) を得た。  
融点 204-206℃ (分解)。

対応する出発原料を用い、実施例355と同様にして、実施例356及び実施  
5 例357の化合物を製造した。

#### 実施例356

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボチオ酸フェニルアミド  
融点 164-165℃ (分解)。

#### 10 実施例357

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボチオ酸 (4-メトキシフェニル) アミド  
融点 189-191℃ (分解)。

#### 15 実施例358

2-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] ベンゾオキサゾールの製造

実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (500mg、1.36ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (10ml) に溶解し、3時間室温で攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、塩化メチレン、トリエチルアミンを1mlずつ加えた。次いでこれを室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、2-クロロベンゾオキサ  
20 サゾール (0.19ml 1.63ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.23ml、1.63ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で精製し、塩化メチレン

ージイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の2- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ベンゾオキサゾール (325mg、収率62%) を得た。

5 MS 384 ( $M^+$ )

融点 228.0-229.5°C。

対応する出発原料を用い、実施例358と同様にして、実施例359～実施例361の化合物を製造した。

#### 実施例359

10 2- [4- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ベンゾオキサゾール

白色粉末、収率74%

MS 370 ( $M^+$ )

融点 206-209°C (分解)。

15 実施例360

2- {4- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} ベンゾオキサゾール

白色粉末、収率73%

20 MS 398 ( $M^+$ )

融点 187.6-189.6°C。

#### 実施例361

2- {4- [3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} ベンゾオ

25キサゾール

白色粉末、収率90%

MS 412 ( $M^+$ )

融点 172.0-174.4°C。

#### 実施例362

(S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

実施例 8 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 -  
5 メチルベンゼンスルホニルオキシ ) プロピル ] - 4 - ニトロイミダゾール ( 16 .  
86 g、44 . 86 ミリモル ) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル  
エステル ( 8 . 36 g、44 . 89 ミリモル ) をアセトニトリル ( 100  
ml ) に溶解し、これにトリエチルアミン ( 6 . 3 ml、45 . 2 ミリモル ) を  
加え、6 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に  
10 水 ( 100 ml ) を加え、酢酸エチル ( 100 ml ) で 2 回抽出した。有機相を  
合わせ、水 ( 100 ml )、飽和食塩水 ( 100 ml ) の順に洗浄し、硫酸ナト  
リウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール = 40 / 1 ) にて精製した。  
酢酸エチル / *n* - ヘキサンから再結晶し、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - [ 3 -  
15 ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロピ  
ル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 11 . 61 g、収  
率 66 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm :

1 . 46 ( 9H, s ) , 2 . 21 - 2 . 50 ( 4H, m ) , 2 . 54 - 2 . 70  
20 ( 2H, m ) , 3 . 39 - 3 . 48 ( 4H, m ) , 3 . 65 ( 1H, s ) , 3 .  
89 - 4 . 10 ( 2H, m ) , 4 . 20 ( 1H, dd,  $J = 1 . 9 \text{ Hz}$ , 13 .  
5 Hz ) , 8 . 00 ( 1H, s ) 。

#### 実施例 363

(S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 -  
25 ヒドロキシプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの  
製造 ( 実施例 362 の化合物の別途合成法 )

実施例 9 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - ( 2 - オキシラニルメチル ) -  
4 - ニトロイミダゾール ( 1 g、4 . 91 ミリモル )、ピペラジン - 1 - カルボ  
ン酸 *tert* - ブチルエステル ( 1 . 01 g、5 . 40 ミリモル ) 及び DMF

(3 ml) の混合物を 70℃ にて 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水 7 ml を加え、析出晶を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=40/1) にて精製し、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (967 mg、51%) を得た。

#### 実施例 364

(R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの

#### 10 製造

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (6.1 g、41.35 ミリモル)、(S) - (+) - グリシジルトシレート (12.27 g、53.75 ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (7.3 g、86.89 ミリモル) のエタノール (30 ml) 中の混合物を 9 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。抽出溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮して得られたフォームを DMF (60 ml) に溶解した。この溶液に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (8.47 g、45.48 ミリモル)、トリエチルアミン (6.92 ml、49.64 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (6.82 g、45.5 ミリモル) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、微黄色オイルの (R) - 4 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6.43 g、収率 40%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.48 (9H, s), 2.16 - 2.50 (4H, m), 2.55 - 2.69 (2H, m), 3.37 - 3.50 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.90 - 4.25 (3H, m), 8.00 (1H, s)。

## 実施例 365

(S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

- 5 実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル ) - 4 - ニトロイミダゾール ( 7. 00 g、32. 2 ミリモル ) 及び  
 ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 6. 29 g、33. 8  
 ミリモル ) の DMF ( 70 ml ) 中の混合物を 70℃ にて 8 時間攪拌した。反応  
 液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、  
 10 3 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃  
 縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、得られる結晶を濾取した。室温下にて  
 減圧乾燥することにより微黄色粉末結晶の (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 -  
 ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピ  
 ペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 10. 25 g、収率 79  
 15 %) を得た。

光学純度 > 98. 4% ee

$[\alpha]_D^{27} = 25. 488$  (濃度: 1. 024, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 14 (3H, s), 1. 46 (9H, s), 2. 34 (1H, d, J = 13. 9 Hz),  
 20 2. 47 - 2. 67 (5H, m), 3. 26 (1H, s), 3. 44  
 (4H, t, J = 4. 4 Hz), 3. 99 (2H, s), 8. 04 (1H, s)。

## 実施例 366

- (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 -  
 ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチ  
 25 ルエステルの製造 (実施例 365 の化合物の別途合成法)

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール ( 89. 4 g、606 ミリモ  
 ル ) 及び (S) - 4 - ( 2 - メチルオキシラニルメチル ) ピペラジン - 1 - カル  
 ボン酸 tert - ブチルエステル ( 119 g、466 ミリモル ) をエタノール  
 ( 475 ml ) に溶解し、炭酸水素ナトリウム ( 58. 7 g、699 ミリモル )

を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮することによって得られた結晶を酢酸エチルで分散洗浄後、濾取して一次晶を得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／アセトン＝3／1）にて精製し、二次晶を得た。一次晶と二次晶とをあわせ減圧乾燥し、白色粉末結晶の（S）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸

*tert*-ブチルエステル（84.7 g、収率45%）を得た。

#### 10 実施例367

（R）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

実施例18で製造した（S）-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール（440 mg、2.02ミリモル）、ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（414 mg、2.22ミリモル）及びDMF（4 ml）の混合物を55-60℃にて9時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水（24 ml）を加え、酢酸エチル（10 ml）で2回抽出した。有機相を合わせ、水（20 ml）で3回洗浄後、飽和食塩水（10 ml）で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル処理して得られる結晶を濾取し、微黄色粉末結晶の（R）-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（662 mg、収率81%）を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.34 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 2.48-2.67 (5H, m), 3.27 (1H, s), 3.44 (4H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.99 (2H, s), 8.04 (1H, s)。

2-クロロ-4-ニトロ-1*H*-イミダゾール及び（R）-4-(2-メチル



ー２－オキシラニルメチル) ピペラジーンー１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、実施例 366 と同様にして、実施例 368 の化合物を製造した。

#### 実施例 368

(R)ー４－[３－(２－クロロ－４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－  
5 ヒドロキシー２－メチルプロピル] ピペラジーンー１－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (実施例 367 の化合物の別途合成法)

白色粉末結晶、収率 20%。

#### 実施例 369

(S)ー１－(２－クロロ－４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－メチル  
10 ー３－[４－(４－トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーンー１－イル] プロパンー２－オール

(S)ー１－(２－メチルー２－オキシラニルメチル)ー４－(４－トリフル  
オロメトキシフェニル) ピペラジン (0.43 g、1.37 ミリモル) 及び 2-  
クロロ－４－ニトロ－１H-イミダゾール (0.22 g、1.51 ミリモル) の  
15 アセトニトリル (4 ml) 懸濁液に炭酸水素ナトリウム (0.17 g、2.06  
ミリモル) を加え、9 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出  
し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、微黄色油状物  
の (S)ー１－(２－クロロ－４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－メチ  
20 ルー３－[４－(４－トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーンー１－イル]  
プロパンー２－オール (0.20 g、収率 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (3H, s), 2.41 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.56  
(1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.67–2.80 (2H, m), 2.85  
25 –2.96 (2H, m), 3.13–3.25 (4H, m), 4.03 (2H,  
s), 6.83–6.93 (2H, m), 7.07–7.17 (2H, m), 8.  
07 (1H, s)。

#### 実施例 370

(S)ー１－(２－クロロ－４－ニトロイミダゾールー１－イル)ー２－メチル

ー 3 ー [ 4 ー ( 4 ー クロロフェニル ) ピペラジン ー 1 ー イル ] プロパン ー 2 ー オールの製造

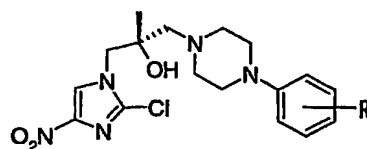
実施例 1 2 で製造した ( R ) ー 2 ー クロロ ー 1 ー ( 2 ー メチル ー 2 ー オキシラ  
ニルメチル ) ー 4 ー ニトロイミダゾール ( 2 0 g 、 9 1 . 9 ミリモル ) 及び 1 ー  
5 ( 4 ー クロロフェニル ) ピペラジン ( 2 0 . 8 g 、 0 . 1 1 モル ) を DMF ( 2  
0 0 m l ) に加え、 7 0 ー 7 5 ° C にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水  
に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾  
燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー ( 塩化メチレン / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ) により精製し、黄色ア  
10 モルファスの ( S ) ー 1 ー ( 2 ー クロロ ー 4 ー ニトロイミダゾール ー 1 ー イル )  
ー 2 ー メチル ー 3 ー [ 4 ー ( 4 ー クロロフェニル ) ピペラジン ー 1 ー イル ] プロ  
パン ー 2 ー オール ( 3 3 . 0 g 、 収率 8 7 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

1 . 5 3 ( 3 H , s ) , 2 . 4 2 ( 1 H , d ,  $J = 13 . 9 \text{ Hz}$  ) , 2 . 5 5  
15 ( 1 H , d ,  $J = 13 . 9 \text{ Hz}$  ) , 2 . 6 7 ー 2 . 7 6 ( 2 H , m ) , 2 . 8 1  
ー 2 . 9 0 ( 2 H , m ) , 3 . 1 3 ー 3 . 1 7 ( 4 H , m ) , 3 . 4 3 ( 1 H ,  
s ) , 4 . 0 3 ( 2 H , s ) , 6 . 7 8 ー 6 . 8 5 ( 2 H , m ) , 7 . 1 6 ー 7 .  
2 3 ( 2 H , m ) , 8 . 0 6 ( 1 H , s ) 。

対応する出発原料を用い、実施例 3 7 0 と同様にして、次表に示す実施例 3 7  
20 1 ー 実施例 3 8 4 の化合物を製造した。

表 1 7



5

10

15

20

25

実施例	R	収率 (%)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ
371	4-CF <sub>3</sub>	82	1.18(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.79(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.26-3.31(5H, m), 4.03(2H, s), 6.91(2H, d, J=8.7Hz), 7.49(2H, d, J=8.7Hz), 8.06(1H, s).
372	4-H	92	1.17(3H, s), 2.40(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.83-2.91(2H, m), 3.18-3.22(4H, m), 3.42(1H, s), 4.01(2H, s), 6.85-6.93(3H, m), 7.24-7.31(2H, m), 8.06(1H, s).
373	4-F	43	1.16(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.77(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.10-3.14(4H, m), 3.41(1H, s), 4.01(2H, s), 6.83-7.00(4H, m), 8.06(1H, s).
374	4-OMe	99	1.15(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.82-2.91(2H, m), 3.07-3.11(4H, m), 3.77(3H, s), 4.02(2H, s), 6.81-6.91(4H, m), 8.07(1H, s).
375	4-COOEt	100	1.17(3H, s), 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.76(2H, m), 2.81-2.89(2H, m), 3.31-3.35(4H, m), 3.40(1H, s), 4.04(2H, s), 4.33(2H, q, J=7.1Hz), 6.83-6.87(2H, m), 7.90-7.95(2H, m), 8.06(1H, s).
376	4-Me	86	1.15(3H, s), 2.27(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.77(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.12-3.16(4H, m), 3.47(1H, s), 4.01(2H, s), 6.81-6.85(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 8.06(1H, s).
377	4-CN	99	1.18(3H, s), 2.43(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.66-2.75(2H, m), 2.81-2.90(2H, m), 3.31-3.35(4H, m), 3.51(1H, s), 4.03(1H, d, J=14.3Hz), 4.09(1H, d, J=14.3Hz), 6.82-6.88(2H, m), 7.46-7.52(2H, m), 8.07(1H, s).
378	3,4-di-Cl	99	1.17(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.76(2H, m), 2.80-2.89(2H, m), 3.15-3.19(4H, m), 3.40(1H, s), 4.03(2H, s), 6.72(1H, dd, J=8.9, 2.9Hz), 6.94(1H, d, J=2.9Hz), 7.28(1H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, s).
379	3-CF <sub>3</sub>	99	1.17(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.69-2.78(2H, m), 2.83-2.93(2H, m), 3.22-3.27(4H, m), 3.36(1H, s), 4.03(2H, s), 7.03-7.11(3H, m), 7.32-7.39(1H, m), 8.06(1H, s).

5

10

380	2-CF <sub>3</sub>	99	1.16(3H, s), 2.44(1H, d, J=14.0Hz), 2.57(1H, d, J=14.0Hz), 2.67-2.78(2H, m), 2.81-2.91(2H, m), 2.93-2.96(4H, m), 3.81(1H, s), 4.05(2H, s), 7.21-7.27(1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.50-7.57(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 8.11(1H, s).
381	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>	99	1.18(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.68-2.77(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.19-3.24(4H, m), 3.40(1H, s), 4.04(2H, s), 6.95(1H, dd, J=8.9, 2.9Hz), 7.16(1H, d, J=2.9Hz), 7.34(1H, d, J=8.9Hz), 8.06(1H, s).
382	4-COO <sup>t</sup> Bu	99	1.17(3H, s), 1.57(9H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.67-2.76(2H, m), 2.81-2.90(2H, m), 3.29-3.33(4H, m), 3.51(1H, s), 4.04(2H, s), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.87(2H, d, J=9.0Hz), 8.07(1H, s).
383	2-F	99	1.16(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.57(1H, d, J=13.9Hz), 2.71-2.80(2H, m), 2.85-2.96(2H, m), 3.10-3.14(4H, m), 3.56(1H, s), 4.02(2H, s), 6.91-7.10(4H, m), 8.07(1H, s).
384	4-NMe <sub>2</sub>	82	1.14(3H, s), 2.40(1H, d, J=13.9Hz), 2.54(1H, d, J=13.9Hz), 2.70-2.77(2H, m), 2.81-2.91(8H, m), 3.05-3.09(4H, m), 3.66(1H, s), 4.01(2H, s), 6.72-6.76(2H, m), 6.86-6.91(2H, m), 8.07(1H, s).

対応する出発原料を用い、実施例 370 と同様にして、実施例 385 及び実施例 386 の化合物を製造した。

#### 実施例 385

- 15 (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(4-ピリジル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オール  
収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 18 (3H, s), 2. 44 (1H, d, J=13.9Hz), 2. 56  
20 (1H, d, J=13.9Hz), 2. 63-2. 73 (2H, m), 2. 77-2. 91 (2H, m), 3. 31-3. 35 (4H, m), 3. 54 (1H, s), 4. 03-4. 12 (2H, m), 6. 63-6. 66 (2H, m), 8. 09 (1H, s), 8. 23-8. 27 (2H, m)。

#### 実施例 386

- 25 (S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3-[4-(3-ピリジル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オール  
収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 17 (3H, s), 2. 44 (1H, d, J=13.9Hz), 2. 57

(1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.67–2.79 (2H, m), 2.84–2.93 (2H, m), 3.20–3.25 (4H, m), 3.85 (1H, bs), 4.06 (2H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 8.07–8.11 (2H, m), 8.26–8.28 (1H, m)。

- 5 実施例9で製造した(R)-2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル)イミダゾールを用い、実施例370と同様にして、実施例387～実施例389の化合物を製造した。

#### 実施例387

- (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール
- 10

収率86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.27–2.36 (1H, m), 2.49–2.63 (3H, m), 2.78–2.88 (2H, m), 2.97–3.18 (4H, m), 3.74 (1H, br), 3.96–4.08 (2H, m), 4.18–4.24 (1H, m), 6.84–7.01 (4H, m), 8.02 (1H, s)。
- 15

#### 実施例388

- (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール
- 20

収率49%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.27–2.36 (1H, m), 2.49–2.63 (3H, m), 2.78–2.87 (2H, m), 3.28–3.31 (4H, m), 3.62 (1H, br), 3.95–4.11 (2H, m), 4.19–4.25 (1H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s)。
- 25

#### 実施例389

- (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-3-[4-

(4-シアノフェニル) ピペラジーン-1-イル] プロパン-2-オール

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 28-2. 37 (1H, m), 2. 49-2. 63 (3H, m), 2. 76  
5 -2. 85 (2H, m), 3. 28-3. 36 (4H, m), 3. 58 (1H,  
br), 3. 96-4. 12 (2H, m), 4. 19-4. 25 (1H, m),  
6. 87 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7. 51 (2H, d,  $J=8.9$   
Hz), 8. 01 (1H, s)。

### 実施例390

- 10 (S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-  
ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオ  
ロメトキシベンジルエステルの製造

- 実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ  
ニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(15g、68.93ミリモル)及びピ  
15 ペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル(25.  
17g、82.72ミリモル)とをDMF 75ml中、65-70℃にて20時  
間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル150ml及び水475ml中に  
注ぎ、分液した。更に水層より酢酸エチル150mlにより抽出した。有機相を  
合わせ、水400mlにより3回洗浄後、飽和食塩水100mlにより洗浄し、  
20 硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/2)  
により精製し、黄色オイルの(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミ  
ダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1  
-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル(29.98g、収率  
25 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 15 (3H, s), 2. 36 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 42-  
2. 75 (5H, m), 3. 18 (1H, s), 3. 42-3. 58 (4H,  
m), 4. 00 (2H, s), 5. 12 (2H, s), 7. 21 (2H, d,  $J$

= 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, s)。

### 実施例 391

(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-  
5 ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリ  
フルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ  
ニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (4.24 g、19.48 ミリモル) 及  
びピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-  
10 プロペニルエステル (6.73 g、21.41 ミリモル) を DMF 21 ml 中、  
50-55℃ にて 24 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル 60 ml  
及び水 90 ml 中に注ぎ、分液した。更に水層より酢酸エチル 60 ml により抽  
出した。有機相を合わせ、水 90 ml により 3 回洗浄後、飽和食塩水 60 ml に  
より洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃  
15 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサ  
ン=1/1) により精製し、黄色オイルの (S)-4-[3-(2-クロロ-4-  
ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピ  
ペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロ  
ペニルエステル (9.29 g、収率 90%) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (3H, s), 2.36 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.43-  
2.76 (5H, m), 3.17 (1H, s), 3.48-3.67 (4H,  
m), 4.00 (2H, s), 4.78 (2H, dd, J = 1.0 Hz, 6.1  
Hz), 6.33-6.48 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 15.9  
25 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.  
3 Hz), 8.04 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 391 と同様にして、実施例 392 の化合物  
を製造した。

### 実施例 392

(S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) - 2 - プロペニルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

- 5 1. 15 (3H, s) , 2. 36 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ) , 2. 51 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ) , 2. 48 - 2. 63 (2H, m) , 2. 63 - 2. 78 (2H, m) , 3. 17 (1H, s) , 3. 39 - 3. 63 (4H, m) , 4. 00 (2H, s) , 4. 75 (2H, dd,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 6. 3 Hz) , 6. 28 (1H, dt,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 15. 9 Hz) , 6. 62
- 10 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ) , 7. 15 - 7. 18 (2H, m) , 7. 38 - 7. 42 (2H, m) , 8. 03 (1H, s) 。

#### 実施例 393

- (S) - 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブ
- 15 チルエステルの製造

- 実施例 365 で製造した (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 10. 25 g、25. 4 ミリモル ) を DMF ( 30 ml ) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム ( 1. 12 g、27. 9 ミリモル ) を加え、同温度下にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 10 ml ) 及び水 ( 70 ml ) を加え、析出する結晶を濾取し、水洗した。この粗結晶を酢酸エチル ( 70 ml ) から再結晶して、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル
- 25 ( 6. 62 g、収率 71% ) を得た。

光学純度  $>99.5\% ee$

$[\alpha]_D^{27} = -20.953^\circ$  (濃度 : 0. 492,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 44 (9H, s) , 1. 62 (3H, s) , 2. 45 - 2. 66 (5H,



m), 2.87 (1H, d,  $J=14.9$  Hz), 3.29 (4H, br), 3.92 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 4.30 (1H, d,  $J=9.7$  Hz), 7.53 (1H, s)。

#### 実施例394

- 5 (S)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例363で製造した(S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(11g、28.22ミリモル)を用い、実施例393と同様の方法により、微黄色粉末結晶の(S)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(7.5g、収率75%)を得た。  
光学純度 96.6% ee

- 15  $[\alpha]_D^{22} = -11.91^\circ$  (濃度: 1.016,  $\text{CHCl}_3$ )  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
1.45 (9H, s), 2.49-2.59 (4H, m), 2.85 (2H, d,  $J=5.2$  Hz), 3.33-3.44 (4H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=6.9$  Hz, 10.2 Hz), 4.35 (1H, dd,  $J=6.9$  Hz, 10.2 Hz), 5.36-5.49 (1H, m), 7.55 (1H, s)。  
20

#### 実施例395

(R)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

- 25 実施例364で製造した(R)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(6.43g、16.49ミリモル)を1,4-ジオキサン35mlに溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム(730mg、18.25ミリモル)を加え、室温下にて終夜攪拌後、24時間加熱還流した。反応液を

室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を徐々に加え、塩化メチレンにより2回抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、白色粉末の（R）-4-（6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.23g、収率21%）を得た。

光学純度 >99% ee

$[\alpha]_D^{27} = 11.635^\circ$ （濃度：1.004, CHCl<sub>3</sub>）

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm:

10 1.45 (9H, s), 2.50-2.61 (4H, m), 2.85 (2H, d, J=5.3 Hz), 3.31-3.50 (4H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.9 Hz, 10.2 Hz), 4.35 (1H, dd, J=8.4 Hz, 10.2 Hz), 5.35-5.50 (1H, m), 7.55 (1H, s)。

#### 実施例396

15 (R)-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例368で製造した（R）-4-〔3-（2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル〕ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（376mg、0.93ミリモル）を1,4-ジオキサン（10ml）に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム（45mg、1.12ミリモル）を加え、室温下にて30分攪拌後、24時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を徐々に加え、酢酸エチルにより2回抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/アセトン=3/1）により精製し、無色粉末結晶の（R）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（239mg、収率70%）を得た。

光学純度 99.2% ee

$[\alpha]_D^{27} = 21.073^\circ$  (濃度: 0.522, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.45 (9H, s), 1.61 (3H, s), 2.45–2.64 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.29 (4H, br), 3.92 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.52 (1H, s)。

### 実施例 397

(S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 369 で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール (5.85 g, 12.61 ミリモル) の THF (150 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (0.66 g, 18.92 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水及び酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の (S)-2-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (2.58 g、収率 48%) を得た。

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 8.80^\circ$  (濃度: 1.000, CHCl<sub>3</sub>)

融点 129–130°C。

### 25 実施例 398

(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 370 で製造した (S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

- ー１－イル）ー２－メチル－３－〔４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１  
 ーイル〕プロパン－２－オール（３３．０ｇ、７９．７ミリモル）をDMF（３  
 ００ｍｌ）に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム（３．７ｇ、９１．  
 ６ミリモル）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に氷水及び酢酸エチルを加え、  
 5 激しく撹拌した。析出物を濾取して水及び酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥し、淡  
 黄色粉末の粗製体を２３．２ｇ得た。これを同様にもう１回合成した粗製体（５  
 ０ｇ）と合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エ  
 チル＝５０／１）により精製し、塩化メチレン－酢酸エチルより結晶化を行い、  
 白色粉末の（Ｓ）－２－〔４－（４－クロロフェニル）ピペラジン－１－イルメ  
 10 チル〕ー２－メチル－６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オ  
 キサゾール（４５ｇ、収率９０％）を得た。

光学純度 ９９．６％*e e*

$[\alpha]_D^{22} = -10.20^\circ$ （濃度：０．５， $\text{CHCl}_3$ ）

融点 ２１８－２１９．６℃。

- 15 対応する出発原料を用い、実施例３９８と同様にして、実施例３９９～実施例  
 ４０３の化合物を製造した。

#### 実施例３９９

（Ｓ）－２－〔４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イルメチル〕－  
 ６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール

- 20 収率４２％、 $[\alpha]_D^{28} = 2.10^\circ$ （濃度：０．５， $\text{CHCl}_3$ ）

融点１７８．５－１７９．５℃。

#### 実施例４００

（Ｓ）－２－〔４－（３－ピリジル）ピペラジン－１－イルメチル〕ー２－メチ  
 ルー６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール

- 25 収率４２％、融点 １４５－１４７．７℃。

#### 実施例４０１

（Ｓ）－２－〔４－（４－ピリジル）ピペラジン－１－イルメチル〕ー２－メチ  
 ルー６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール

収率３％

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 65 (3H, s), 2. 62 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 2. 64–  
2. 71 (2H, m), 2. 79–2. 89 (2H, m), 2. 92 (1H, d,  
 $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3. 15–3. 30 (4H, m), 3. 95 (1H, d,  
5  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4. 33 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ),  
6. 60 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7. 53 (1H, s), 8. 26 (2  
H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ )。

#### 実施例 402

(S)–2–[4–(4–トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン–1–イル  
10 メチル]–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール  
融点 175.8–176.6℃。

#### 実施例 403

(S)–2–[4–(4–シアノフェニル) ピペラジーン–1–イルメチル]–6  
–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール  
15 融点 211–211.5℃。

#### 実施例 404

(S)–2–[4–(4–クロロフェニル) ピペラジーン–1–イルメチル]–6  
–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾールの製造  
1–(4–クロロフェニル) ピペラジン・二塩酸塩 (1.31 g、4.86 ミ  
20 リモル) を苛性ソーダ水溶液に投入し、塩化メチレンにより抽出した。抽出液を  
硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、1–(4–ク  
ロロフェニル) ピペラジンを得た。

次に上記で得られた 1–(4–クロロフェニル) ピペラジンと実施例 9 で製造  
した (R)–2–クロロ–1–(2–オキシラニルメチル)–4–ニトロイミダ  
25 ズール (763 mg、3.75 ミリモル) とを DMF (5 ml) 中、70℃にて  
6 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水素化ナトリウム (219 mg、5.48 ミ  
リモル) を加え、室温下にて 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出晶を濾  
取した。これをアセトン/水から再結晶することにより、微黄色粉末結晶の

(S)–2–[4–(4–クロロフェニル) ピペラジーン–1–イルメチル]–6

ーニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (250mg、収率18%) を得た。

融点 183-183.5℃。

#### 実施例405

- 5 (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステルの製造

- 実施例390で製造した (S)-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (4.3g、8.24ミリモル) をDMF (13ml) に溶解し、4℃まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (430mg、10.7ミリモル) を加え、同温度下にて2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (4.3ml)、水 (30ml) の順に加え、30分撹拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これを酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶し、更にイソプロピルアルコールから再結晶することにより、白色粉末結晶の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (3.15g、収率79%) を得た。

融点139.5-140.5℃

- 20 光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = 18.04^\circ$  (濃度: 1.020, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.60 (3H, s), 2.39-2.75 (5H, m), 2.87 (1H, d, J=14.9Hz), 3.14-3.56 (4H, m), 3.93 (1H, d, J=9.7Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7Hz), 5.10 (2H, s), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, s)。

#### 実施例406

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-

b] オキサゾールー２－イルメチル) ピペラジーンー１－カルボン酸３－(４－トリフルオロメチルフェニル)－２－プロペニルエステルの製造

- 実施例３９１で製造した(S)－４－[３－(２－クロロ－４－ニトロイミダゾールー１－イル)－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル] ピペラジーンー１－カルボン酸３－(４－トリフルオロメチルフェニル)－２－プロペニル(13.2 g、24.81ミリモル)をDMF(40 ml)に溶解し、4℃まで冷却した。水素化ナトリウム(1.19 g、29.78ミリモル)を加え、同温度下にて1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(13 ml)、水(92 ml)の順に加え、30分撹拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマト
- 10 グラフィー(酢酸エチル)により精製し、微黄色粉末結晶の(S)－４－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールー２－イルメチル)ピペラジーンー１－カルボン酸３－(４－トリフルオロメチルフェニル)－２－プロペニルエステル(10.17 g、収率83%)を得た。

融点132－133℃

- 15 光学純度99.0% e e

$[\alpha]_D^{27} = -21.73^\circ$  (濃度: 0.866, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.62 (3H, s), 2.48－2.75 (5H, m), 2.88 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.15－3.57 (4H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.75 (2H, d, J=1.15 Hz, 6.0 Hz), 6.29－6.42 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52－7.62 (3H, m)。
- 20

- 対応する出発原料を用い、実施例４０６と同様にして、実施例４０７の化合物
- 25 を製造した。

#### 実施例４０７

(S)－４－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾールー２－イルメチル)ピペラジーンー１－カルボン酸３－(４－トリフルオロメトキシフェニル)－２－プロペニルエステル

融点 91-93°C

$[\alpha]_D^{27} = -21.88^\circ$  (濃度: 0.786, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.54 (3H, s), 2.38-2.71 (5H, m), 2.84 (1H, d, J=14.9 Hz), 3.13-3.54 (4H, m), 3.92 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.29 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.73 (2H, dd, J=1.2 Hz, 6.2 Hz), 6.15-6.33 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, s)。

#### 10 実施例 408

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩の製造

実施例 393 で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.46 g、3.98 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 30 ml に溶解し、室温下 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール 30 ml に溶解し、氷冷下、飽和塩化水素の酢酸エチル溶液を徐々に加え、同温度下 30 分攪拌した。析出晶を濾取し、黄色粉末の (S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩 (994 mg、収率 73%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.63 (3H, s), 2.80-3.36 (6H, m), 4.11 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.25-4.98 (5H, m), 8.15 (1H, s), 9.31 (2H, br)。

#### 実施例 409

(S)-6-ニトロ-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造



実施例 394 で製造した (S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 mg、0.27 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 5 ml に溶解し、4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (148 mg、0.85 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (53 mg、0.85 ミリモル)、酢酸 (49  $\mu$ l、0.85 ミリモル) の順に加え、室温下にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S) - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジーン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (53 mg、収率 46%) を得た。

融点 149 - 150°C。

#### 実施例 410

(S) - 2 - [4 - (4 - ビフェニルメチル) ピペラジーン - 1 - イルメチル] - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 394 で製造した (S) - 4 - (6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7.2 g、20.26 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 24 ml 及び塩化メチレン (72 ml) の混合物を室温下にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 100 ml に溶解し、トリエチルアミン (20 ml、143.49 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 72 ml に溶解し、4 - フェニルベンズアルデヒド (7.38 g、40.52 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (3.82 g、60.78 ミリモル)、酢酸 (3.48 ml、60.78 ミリモル) の順に加え、室温下にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S) - 2 - [4 - (4 - ビフェニルメチル) ピペラジーン - 1 - イルメチル] - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (53 mg、収率 46%) を得た。

ル)の順に加え、室温下にて24時間撹拌した。析出晶を濾取し、メタノールにより洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製し、黄色粉末結晶の(S)-2-[4-(4-  
 5 ヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(5.52g、収率65%)を得た。  
 光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{28} = -28.261^\circ$  (濃度: 0.046, DMSO)

融点 207-208°C。

#### 実施例411

- 10 (R)-2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造
- 実施例395で製造した(R)-4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(101.5mg、0.29ミリモル)及びトリフル  
 15 オロ酢酸(2ml)の混合物を室温下にて3時間撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン5mlに溶解し、トリエチルアミン(2ml、14.35ミリモル)を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール5mlに溶解し、4-フェニルベンズアルデヒド(156mg、0.86ミリ  
 20 酢酸(0.05ml、0.87ミリモル)の順に加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより2回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、白色粉末結晶の  
 25 (R)-2-[4-(4-ビフェニルメチル)ピペラジン-1-イルメチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(56mg、収率46%)を得た。

$[\alpha]_D^{28} = 28.261^\circ$  (濃度: 0.046, DMSO)。

融点 224-225°C

対応する出発原料を用い、実施例 4 1 1 と同様にして、実施例 4 1 2 の化合物を製造した。

#### 実施例 4 1 2

(R) - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン  
5   ン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール  
収率 48%, 融点 141 - 143°C。

#### 実施例 4 1 3

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4' - トリフルオロメチルビフ  
10   ェニル - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイ  
ミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 3 9 3 で製造した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジ  
ヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1  
- カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1.7 g, 4.6 ミリモル)、トリフ  
15   ルオロ酢酸 (10 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) の混合物を室温下にて 3  
時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール 30 ml に溶解し、  
4' - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - カルボアルデヒド (2.3 g, 9.  
19 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (580 mg, 9.23 ミ  
リモル)、酢酸 (0.55 ml, 9.62 ミリモル) の順に加え、室温下にて終  
夜攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレ  
20   ンにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、  
硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/  
1) により精製し、白色粉末結晶の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4  
- (4' - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 -  
25   イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (1.4  
7 g、収率 63%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = 1.831^\circ$  (濃度: 0.71, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.60 (3H, s), 2.20 - 2.45 (4H, m), 2.45 - 2.65

(4H, m), 2.50 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.89 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 4.31 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.0$  Hz); 7.50–7.56 (3H, m), 7.68 (4H, s)。

- 5 対応する出発原料を用い、実施例413と同様にして、実施例414～実施例417の化合物を製造した。

#### 実施例414

(S)–2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(4–トリフルオロメチルベンジル) ピペラジーン–1–イルメチル]–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b]

#### 10 オキサゾール

融点 110–112°C。

#### 実施例415

(S)–2–[4–(4–ビフェニルメチル) ピペラジーン–1–イルメチル]–2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾ

#### 15 ール

融点 182–184°C。

#### 実施例416

(S)–2–メチル–6–ニトロ–2–[4–(4–トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジーン–1–イルメチル]–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–

#### 20 b] オキサゾール

融点 137–138°C。

#### 実施例417

(S)–2–{4–[2–(4–クロロフェニル)–4–メチルチアゾール–5–イルメチル] ピペラジーン–1–イルメチル}–2–メチル–6–ニトロ–2,

#### 25 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール

融点 174.3–175.5°C。

#### 実施例418

(R)–2–[4–(4–ビフェニルメチル) ピペラジーン–1–イルメチル]–2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾ

## ールの製造

- 実施例 396 で製造した (R) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジ  
 ヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1  
 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 mg、0.27 ミリモル) 及び  
 5 トリフルオロ酢酸 (2 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減  
 圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (1  
 ml、7.17 ミリモル) を加え、中和した。中和液を減圧下にて濃縮し、残渣  
 をメタノール 5 ml に溶解し、4 - フェニルベンズアルデヒド (149 mg、0.  
 82 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (51 mg、0.82 ミリ  
 10 モル)、酢酸 (48  $\mu$ l、0.82 ミリモル) の順に加え、室温下にて 15 時間  
 攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えることによって  
 得られる結晶を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ  
 チル) により精製し、微黄色粉末結晶の (R) - 2 - (4 - ビフェニル - 4 - イ  
 ルメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジ  
 15 ヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (67 mg、収率 57%) を得た。  
 融点 112 - 114 °C。

対応する出発原料を用い、実施例 418 と同様にして、実施例 419 の化合物  
 を製造した。

## 実施例 419

- 20 (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンジ  
 ル) ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b]  
 オキサゾール  
 融点 93 - 95 °C。

## 実施例 420

- 25 (S) - 2 - クロロ - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ  
 イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イ  
 ル] エタノンの製造

実施例 393 で製造した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジ  
 ヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.5 g、4.1 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 20 ml の混合物を室温化にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 3 ml、4-ジメチルアミノピリジン (100 mg、0.82 ミリモル) の順に加えた。

- 5 氷冷下にてクロロアセチルクロリド (0.49 ml、6.2 ミリモル) を塩化メチレン 2 ml に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて終夜攪拌した。反応液を 2 回水洗後、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、淡茶粉末の (S)-2-クロロ-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (600 mg、収率 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.64 (3H, s), 2.50-2.70 (3H, m), 2.61 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 2.70-2.90 (1H, m), 2.89 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 3.15-3.55 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.97 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, s), 4.30 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, s)。

#### 実施例 421

- 20 (S)-2-(4-クロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノンの製造

- 実施例 420 で製造した (S)-2-クロロ-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] エタノン (300 mg、0.87 ミリモル)、4-クロロフェノール (170 mg、1.32 ミリモル)、炭酸カリウム (180 mg、1.3 ミリモル) 及び DMF (5 ml) の混合物を 60°C にて 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、苛性ソーダ水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム

により乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、淡茶粉末の (S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] エタノン (260 mg、収率 68%) を得た。

融点 179 - 180°C。

#### 実施例 422

(S) - 2 - (4 - クロロフェニルスルファニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] エタノンの製造

実施例 420 で製造した (S) - 2 - クロロ - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] エタノン (300 mg、0.87 ミリモル) 及び 4 - クロロチオフェノール (190 mg、1.32 ミリモル) を用い、実施例 421 と同様の方法により、白色粉末の (S) - 2 - (4 - クロロフェニルスルファニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] エタノン (80 mg、収率 20%) を得た。

融点 142 - 145°C。

#### 20 実施例 423

(S) - (4 - クロロフェニル) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] エタノンの製造

実施例 393 で製造した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (300 mg、0.82 ミリモル) 及び トリフルオロ酢酸 (6 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 15 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。氷冷下にて 4 - クロロ塩化ベンゾイ

ル (150.7 mg、0.86 ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテル及び酢酸エチルにより処理し、黄色粉末結晶の (S) - (4-クロロフェニル) - [4-  
5 - (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン (282 mg、収率 85%) を得た。

融点 173-174℃。

対応する出発原料を用い、実施例423と同様にして、実施例424の化合物  
10 を製造した。

#### 実施例424

(4-ビフェニリル) - [4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン

15 融点 116-118℃。

#### 実施例425

[4- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -フェニルメタノンの製造

20 実施例306で製造した2- (4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (142 mg、0.39 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (1 ml) 及び塩化メチレン (1 ml) の混合物を室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン2 ml に溶解し、トリエチル  
25 アミン (2 ml、14.35 ミリモル) を加えた。氷冷下にて塩化ベンゾイル (54  $\mu$  l、0.46 ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンにより希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより処理し、黄色粉末結晶の [4- (2-メチル-6-ニトロ-



2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] -フェニルメタノン (72 mg、収率50%) を得た。

融点 145-148.7°C。

対応する出発原料を用い、実施例425と同様にして、実施例426～実施例5433の化合物を製造した。

#### 実施例426

(4-クロロフェニル) - [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] メタノン

10 融点 150.0-155.2°C。

#### 実施例427

[4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] - (ピリジン-4-イル) メタノン

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.62 (3H, s), 2.25-2.75 (4H, m), 2.61 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 2.88 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.00-3.93 (4H, br), 3.95 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.26-7.55 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.67-8.72 (2H, m)。

#### 実施例428

1- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] -2-フェニルエタノン

25 融点 175.2-175.9°C。

#### 実施例429

1- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] -3-フェニルプロパン-1-オン

融点 166.8-169.1°C。

実施例430

1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-2-フェノキシ

5 エタノン

融点 158-160.6°C。

実施例431

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-

10 1-イル] エタノン

融点 184-187°C。

実施例432

(4-ビフェニリル)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]

15 メタノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.63 (3H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.62 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 2.90 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.28-3.81 (4H, br), 3.95 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.34-7.50 (5H, m), 7.55 (1H, s), 7.56-7.63 (4H, m)。

実施例433

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(4-トリフルオロメ

25 チルフェニル) メタノン

融点 161-162°C。

実施例434

(S)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(4-トリフ

ルオロメチルフェニル) メタノンの製造

- 実施例 408 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩 (2, 36 mg、0.882 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml、7.17 ミリモル) を加え、均一溶液とした。
- この溶液に、氷冷下にて 4 - (トリフルオロメチル) 塩化ベンゾイル (193 mg、0.926 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) により精製し、白色粉末結晶の (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - トリフルオロメチルフェニル) メタノン (264 mg、収率 68%) を得た。

融点 183 - 184°C。

- 15 対応する出発原料を用い、実施例 434 と同様にして、実施例 435 ~ 実施例 438 の化合物を製造した。実施例 435 ~ 437 の化合物は、実施例 322 で製造した 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩から製造した。

実施例 435

- 20 [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - メトキシフェニル) メタノン

融点 135 - 137°C。

実施例 436

- 25 [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - (4 - メチルフェニル) メタノン

融点 121 - 122°C。

実施例 437

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-(3-トリフルオロメチルフェニル)メタノン

融点 122-124℃。

5 実施例438

(S)-2-(4クロロフェニル)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノン

融点 189-190℃。

10 実施例439

(S)-2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノンの製造

3,4-(ジクロロフェノキシ)酢酸(234mg、1.06ミリモル)及び

15 塩化チオニル(5ml)の混合物を30分加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、対応する酸クロリドを得た。

一方、実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩(236mg、0.88ミリモル)を塩化メチレン10mlに懸

20 濁し、トリエチルアミン(1ml、7.17ミリモル)を加え、溶液とした。そこへ氷冷下にて、上記の酸クロリドを塩化メチレン5mlに溶解した溶液を徐々に加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順

に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮

25 =50/1)により精製し、白色粉末結晶の(S)-2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]エタノン(183mg、収率44%)を得た。

融点 164-166℃。

対応する出発原料を用い、実施例 439 と同様にして、実施例 440 の化合物を製造した。

#### 実施例 440

(S) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ブタン - 1 - オン

融点 145 - 146 °C。

#### 実施例 441

(S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロペノンの製造

4 - クロロ桂皮酸 (300 mg、1.64 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (240 mg、1.77 ミリモル)、WSCD (350 mg、1.83 ミリモル) 及び塩化メチレン (10 ml) の混合物を室温下にて 30 分攪拌し、対応する活性エステルを調整した。

一方、実施例 408 で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩 (434 mg、1.64 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン (3.3 ml、2.37 ミリモル) を加え、溶解させた。そこへ氷冷下にて、上記の活性エステルの反応液を加え、室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、白色粉末結晶の (S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロペノン (180 mg、収率 26%) を得た。

融点 220 - 222 °C。

対応する出発原料を用い、実施例 441 と同様にして、実施例 442 ~ 445 の化合物を製造した。

## 実施例 4 4 2

(S) - 3 - (クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン

5 融点 177 - 178℃。

## 実施例 4 4 3

(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ブタン - 1 - オン

10 融点 146 - 147℃。

## 実施例 4 4 4

(S) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロペノン

15 融点 213 - 215℃。

## 実施例 4 4 5

(S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ペンタン - 1 - オン

20 融点 108 - 111℃。

## 実施例 4 4 6

1 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (4 - トリル) エタノンの製造

25 実施例 3 2 2 で製造した 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・二塩酸塩 (240mg、0.79ミリモル) を DMF 5ml に溶解し、トリエチルアミン (0.22ml、1.58ミリモル) を加え、中和した。続いてこの中和液に p - トリル酢酸 (140mg、0.93ミリモル)、WSCD (180mg、0.

9 3ミリモル) の順に加え、室温下にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにより希釈し、2回水洗し、続いて飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエーテルにより処理し、白色粉末の1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジ

5 ン-1-イル]-2-(4-トリル) エタノン (172mg、収率64%) を得た。

融点 213-214℃。

対応する出発原料を用い、実施例446と同様にして、実施例447の化合物

10 を製造した。

#### 実施例447

(4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジ

1-イル] メタノン

15 融点 204-207℃。

#### 実施例448

(S)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル) プロパン-1-スルホニル] ピペラジ

ン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

20 実施例393で製造した(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジ

ン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、0.82ミリモル)及びトリフルオロ酢酸(10ml)の混合物を室温下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解した。この溶液にトリエ

25 チルアミン(3ml、21.52ミリモル)を加え、室温下にて10分攪拌後、3-(4-クロロフェニル) プロパン-1-スルホニルクロリド(300mg、1.19ミリモル)を加え、室温下にて3日間攪拌した。反応液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレ

ン/メタノール=50/1)により精製し、白色粉末の(S)-2-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロパン-1-スルホニル]ピペラジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(330mg、収率84%)を得た。

5 融点 150-151℃。

実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イルメチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールを用い、実施例448と同様にして、実施例449及び実施例450の化合物を製造した。

10 実施例449

2-[4-(4-クロロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 202-204℃。

15 実施例450

2-[4-(4-クロロフェニルメタンスルホニル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 215-217℃。

20 実施例451

(S)-2-{4-[2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニル]ピペラジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩(236mg、0.88ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、炭酸カリウム(500mg、3.62ミリモル)、2-(4-クロロフェニル)エタンスルホニルクロリド(240mg、1ミリモル)の順に加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水



により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）－2－{4－[2－（4－クロロフェニル）エタンスルホニル] ピペラジーン－1－イルメチル}－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール（100mg、収率26%）を得た。

融点 192－193℃。

実施例408で製造した（S）－2－メチル－6－ニトロ－2－（ピペラジーン－1－イルメチル）－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例451と同様にして、実施例452～実施例454の化合物を製造した。また実施例322で製造した2－メチル－6－ニトロ－2－（ピペラジーン－1－イルメチル）－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例451と同様にして、実施例455の化合物を製造した。

15 実施例452

（S）－2－[4－（4－クロロベンゼンスルホニル）ピペラジーン－1－イルメチル]－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール

融点 216－218℃。

20 実施例453

（S）－2－[4－（4－クロロフェニルメタンスルホニル）ピペラジーン－1－イルメチル]－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール

融点 204－206℃。

25 実施例454

（S）－2－{4－[4－（4－クロロフェニル）ブタン－1－スルホニル] ピペラジーン－1－イルメチル}－2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール

融点 176－177℃。

## 実施例 455

2- {4- [2- (4-クロロフェニル) エタンスルホニル] ピペラジーン-1-イルメチル} -2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

5 融点 182-184°C。

## 実施例 456

(S)-4-(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

- 10 実施例 394 で製造した (S)-4-(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.84 ミリモル) を塩化メチレン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を DMF 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 1
- 15 ml を加えて中和した。

一方、4-(トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (297 mg、1.69 ミリモル) を DMF 1 ml に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (274 mg、1.69 ミリモル) を加え、室温下にて 1 時間攪拌し、活性エステルを調製した。

- 20 この活性エステルの溶液を、先の中和液に加え、室温下にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末結晶の (S)-4-
- 25 (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル (273 mg、収率 71%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -14.851^\circ$  (濃度: 0.404、CHCl<sub>3</sub>)

融点 125-125.5°C。

## 実施例 4 5 7

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

- 5 実施例 3 9 3 で製造した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1. 87 g、5. 09 ミリモル) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、5 分
- 10 攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF (20 ml) に溶解した。4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (1. 92 g、10. 9 ミリモル) の DMF (20 ml) 溶液に 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1. 76 g、10. 9 ミリモル) を加え室温で 3 時間攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣
- 15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン = 3 / 1) により精製した。イソプロピルアルコールより再結晶し、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末結晶の (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステル (1. 48 g、収率 53
- 20 %) を得た。

融点 140. 4 - 141. 6 °C

光学純度 99. 9% ee

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 62 (3H, s), 2. 52 - 2. 69 (5H, m), 2. 88 (1H, d, J = 14. 9 Hz), 3. 43 (4H, br), 3. 93 (1H, d, J = 9. 7 Hz), 4. 28 (1H, d, J = 9. 7 Hz), 5. 16 (2H, s), 7. 44 (2H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 53 (1H, s), 7. 61 (2H, d, J = 8. 1 Hz)。
- 25

## 実施例 4 5 8

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルメチルエステル

- 5 (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルメチルエステル (300 mg、0.62 mmol) 及び DMF (3 ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (27 mg、0.68 mmol) を加え、同温度下にて 30 分撹拌した。続いてこの混合物にヨウ化メチル (97 mg、0.68 mmol) を加え、室温下にて 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、微黄色粉末の
- 10 (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルメチルエステル (140 mg、45%) を得た。

融点 80 - 100°C (分解)。

- 20 対応する出発原料を用い、実施例 458 と同様にして、実施例 459 の化合物を製造した。

#### 実施例 459

- (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルメチルエステル
- 25 融点 189 - 190°C。

#### 実施例 460

- (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3, 5 - ジク

## クロベンジルエステルの製造

- 実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールニ  
塩酸塩(300mg、0.88ミリモル)及びDMF(3ml)の混合物にトリ  
5 エチルアミン(270mg、2.67ミリモル)を加え中和した。3,5-ジク  
ロベンジルアルコール(180mg、1.02ミリモル)をDMF(3ml)  
に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(180mg、1.11ミリモ  
ル)を加え室温下にて2時間攪拌して調製した活性エステルの溶液を、上記中和  
液に加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出  
10 した。有機相を合わせ、2回水洗、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより  
乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、白色粉末結晶の(S)-4-  
(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾ  
ール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3,5-ジクロベンジル  
15 エステル(220mg、収率53%)を得た。

融点 129-130℃。

## 実施例461

- (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(3-トリ  
20 リフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩の製造

- 実施例393で製造した(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジ  
ヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1  
-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.09g、2.97ミリモル)を用  
い、実施例344の方法により、白色粉末の(S)-4-(2-メチル-6-ニ  
25 トロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチ  
ル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2  
-プロペニルエステル・マレイン酸塩(945mg、63%)を得た。

融点 136-138℃。

対応する出発原料を用い、実施例461と同様にして、実施例462～実施例

465の化合物を製造した。

実施例462

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸[(E)-3-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)]-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 142-143℃。

実施例463

10 (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(3-クロロフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 150-151℃。

実施例464

15 (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 158-159℃。

実施例465

20 (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸[(Z)-3-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)]-2-プロペニルエステル・マレイン酸塩

融点 124-125℃。

実施例466

25 (R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

実施例396で製造した(R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (106 mg、0.29ミリモル) を用い、実施例457の方法により、白色粉末の (R)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 4-フルオロベンジルエステル (79 mg、収率66%) を得た。

$$[\alpha]_D^{28} = 19.70^\circ \quad (\text{濃度: } 1.066, \text{CHCl}_3)$$

融点 167-169℃。

#### 実施例467

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 [3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル] アミドの製造

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルアミン (761 mg、3.78ミリモル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (613 mg、3.78ミリモル) 及びDMF (3 ml) の混合物を室温下にて終夜攪拌し、反応液とした。

一方、実施例393で製造した (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (926 mg、2.52ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (10 ml) 及び塩化メチレン (3 ml) の混合物を室温下にて5時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をDMF 3 ml に溶解し、トリエチルアミン (2 ml、14.35ミリモル) を加えた。これに上記の反応液を加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、微黄色粉末の (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸 [3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル] アミド (1.2 g、収率96%) を得た。

融点 105-107℃。

- 実施例306で製造した2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールを用い、実施例467と同様にして、実施例468~470の化合物を製造した。

実施例468

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルベンジル)アミド

- 10 融点 201-202.5℃。

実施例469

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミド

- 15 融点 216-217℃。

実施例470

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)アミド

- 20 融点 222-224℃。

実施例471

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミドの製造

- 25 実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩(236mg、0.88ミリモル)を塩化メチレン15mlに懸濁し、トリエチルアミン(2ml、14.35ミリモル)を加えて均一化させた。これにシクロヘキシルイソシアネート(120mg、0.96ミリモル)を加え、室



温下にて1時間攪拌した。反応液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=20/1）により精製し、微黄色粉末の（S）-4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド（164mg、47%）を得た。

融点 98-101℃。

実施例322で製造した2-メチル-6-ニトロ-2-（ピペラジーン-1-イルメチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール・二塩酸塩を用い、実施例471と同様にして、実施例472~476の化合物を製造した。

#### 実施例472

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（4-メトキシフェニル）アミド

15 融点 167-168℃。

#### 実施例473

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（4-クロロフェニル）アミド

20 融点 185-188℃（分解）。

#### 実施例474

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（3-トリフルオロメチルフェニル）アミド

25 融点 183-184℃。

#### 実施例475

4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ピペラジーン-1-カルボン酸（3,4-ジクロロフェニル）アミド

融点 212-214℃ (分解)。

#### 実施例476

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸(4-メチルフェニ  
5 ル)アミド

融点 202-203℃ (分解)。

#### 実施例477

(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-カルボン酸(4-トリフ  
10 ルオロメチルフェニル)アミドの製造

4-アミノベンゾトリフルオリド(142mg、0.882ミリモル)、1,  
1'-カルボニルジイミダゾール(143mg、0.882ミリモル)及びDM  
F(6ml)の混合物を室温下にて終夜攪拌し、反応液とした。

一方、実施例408で製造した(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-(ピペ  
15 ラジーン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾ  
ール二塩酸塩(236mg、0.88ミリモル)を塩化メチレン5mlに懸濁し、  
トリエチルアミン(2ml、14.35ミリモル)を加えて均一化させた。これ  
に上記のDMFの反応液を加え、室温下にて6時間攪拌した。反応液に水を加え、  
酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリ  
20 ウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=30/1)によ  
り精製し、白色粉末結晶の(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジ  
ヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1  
-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミド(90mg、収率23  
25 %)を得た。

融点 150-152.5℃。

対応する出発原料を用い、実施例477と同様にして、実施例478～実施例  
481の化合物を製造した。

#### 実施例478

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

融点 185.5 - 187.5℃。

5 実施例 479

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミド

融点 101 - 103.6℃。

10 実施例 480

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - クロロフェニル) アミド

融点 156 - 159℃ (分解)。

15 実施例 481

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - メチルフェニル) アミド

融点 207 - 210℃ (分解)。

20 実施例 482

(S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 N - メチル - N - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミドの製造

実施例 477 で製造した (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメチルフェニル) アミド (200mg、0.44ミリモル) を DMF 4ml に溶解し、水素化ナトリウム (26mg、0.66ミリモル) を加え、室温下にて 1.5 時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.5ml、0.76ミリモル) を加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸

エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジーン－1－カルボン酸N－メチル－N－（4－トリフルオロメチルフェニル）アミド（35 mg、収率17%）を得た。

融点 100.4－102.4℃。

#### 実施例483

- 10 （S）－[4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジーン－1－イル]－[4－（4－トリフルオロメチルフェニル）ピペリジン－1－イル]メタノンの製造

実施例393で製造した（S）－4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジーン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル（1.17g、3.32ミリモル）、トリフルオロ酢酸（5ml）及び塩化メチレン（10ml）の混合物を室温下にて2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、トリエチルアミン（5ml、35.87ミリモル）を加え、室温下にて10分攪拌した。減圧下にて濃縮し、残渣をDMF15mlに溶解し、炭酸カリウム（920mg、6.64ミリモル）を加え、氷冷下にて4－（4－トリフルオロメチルフェニル）ピペリジン－1－カルボニルクロリド（1.07g、3.65ミリモル）をDMF10mlに溶解した溶液を徐々に滴下した。室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝30／1）により精製し、白色粉末結晶の（S）－[4－（2－メチル－6－ニトロ－2，3－ジヒドロイミダゾ [2，1－b] オキサゾール－2－イルメチル）ピペラジーン－1－イル]－[4－（4－トリフルオロメチルフェニル）ピペリジン－1－イル]メタノン（575mg、収率33%）を得た。

融点 179.1-181.9℃。

#### 実施例484

(S) - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ  
5 [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] メタノ  
ンの製造

実施例408で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン  
- 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール二  
塩酸塩 (401mg、1.5ミリモル) をDMF 8ml に溶解し、炭酸カリウム  
10 (750mg、5.4ミリモル) を加え、室温下にて10分攪拌後、氷冷下にて  
4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カ  
ルボニルクロリド (400mg、1.56ミリモル) をDMF 3ml に溶解した  
溶液を徐々に滴下した。室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチ  
ルにより抽出した。3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムによ  
15 り乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールか  
ら再結晶し、微黄色粉末結晶の (S) - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2,  
3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル] - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ  
- 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピ  
ペラジン - 1 - イル] メタノン (380mg、収率53%) を得た。

20 融点 161-162℃。

実施例408で製造した (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (ピペラジン  
- 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール・  
二塩酸塩を用い、実施例484と同様にして、実施例485及び実施例486の  
化合物を製造した。また実施例322で製造した 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 -  
25 (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オ  
キサゾール・二塩酸塩を用い、実施例484と同様にして、実施例487の化合  
物を製造した。

#### 実施例485

(S) - [4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル] - [4 - (2 -

メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン

融点 156-159℃。

#### 実施例486

- 5 (S) - [4- (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] - [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] メタノン

融点 168.4-171.7℃。

#### 10 実施例487

[4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-1-イル] - [4- (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] メタノン

融点 186-187℃。

#### 15 実施例488

(S) - 4- [4- (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] 安息香酸の製造

- (S) - 4- [4- (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] 安息香酸 tert-ブチルエステル (300mg、0.68ミリモル) をトリフルオロ酢酸10ml中室温にて5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トリエチルアミンで中和した。これを減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、メタノール-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S) - 4- [4- (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] 安息香酸 (186mg、収率71%) を得た。
- 25

MS 387 (M<sup>+</sup>)

融点 248-252℃。

#### 実施例489

(S)-2-[4-(2,6-ジフェニルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例393で製造した(S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(500mg、1.36ミリモル)を塩化メチレン2mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを4mlずつ加えた。反応液を室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をDMF 5mlに溶解し、4-クロロ-2,6-ジフェニルピリミジン(400mg、1.50ミリモル)、DBU(0.2ml、1.36ミリモル)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の(S)-2-[4-(2,6-ジフェニルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(113mg、収率17%)を得た。

MS 498 (M+H) +

融点 202.5-205.4℃。

対応する出発原料を用い、実施例489と同様にして、実施例490の化合物を製造した。

#### 実施例490

(S)-2-[4-(4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

収率 7%、融点 201.2–205.4℃。

#### 実施例 491

{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-イル}カルバミン酸tert-ブ

#### 5 チルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2.05 g、13.9ミリモル)、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (3.14 g、11.6ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (1.46 g、17.4ミリモル) を1-プロパノール13

- 10 ml 中、6時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) により精製し、白色粉末結晶の {4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチル
- 15 プロピル]ピペラジン-1-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル (1.55 g、収率 32%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.12 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.36 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.50 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.64–2.84 (8
- 20 H, m), 3.32 (1H, s), 3.96 (2H, s), 5.46 (1H, br), 8.03 (1H, s)。

#### 実施例 492

{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-イル}カルバミン酸tert-ブ

#### 25 チルエステルの製造 (実施例 491 の化合物の別途合成法)

実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (4.36 g、20.0ミリモル) 及びピペラジン-1-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (4.44 g、22.0ミリモル) を用い、実施例 365 と同様の方法により、白色粉末結晶の {4-



[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを (6.08 g、収率 72%) を得た。

#### 実施例 493

- 5 [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

- 実施例 492 で製造した {4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジーン-1-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (6.87 g、16.4 ミリモル) を用い、実施例 393 と同様の方法により、白色粉末結晶の [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (2.71 g、収率 43%) を得た。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:
- 1.43 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.36 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.52-2.90 (9H, m), 3.90 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.27 (1H, d, J=9.7 Hz), 5.35 (1H, br), 7.53 (1H, s)。

#### 20 実施例 494

[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸ベンジルエステルの製造

- 実施例 493 で製造した [4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (150 mg、0.39 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (4 ml) の混合物を室温下にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリエチルアミン (4 ml、28.7 ミリモル) を加え、中和した。次いでこれに、氷冷下にてク

ロロギ酸ベンジル (100 mg、0.59ミリモル) を加え、室温下にて2時間  
 5 攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、  
 飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾  
 液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘ  
 キサン/アセトン=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の[4-(2-メチ  
 ル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-  
 イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸ベンジルエステル (6.5  
 mg、収率4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.60 (3H, s), 2.53-2.90 (10H, m), 3.89 (1H,  
 d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 5.11 (2  
 H, s), 5.88 (1H, br), 7.25-7.34 (5H, m), 7.5  
 2 (1H, s)。

#### 実施例495

15 N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-  
 b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリ  
 フルオロメトキシベンジリデン)アミン)の製造

実施例493で製造した[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ  
 イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イ  
 20 ル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(40 mg、0.11ミリモル)、  
 4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(24 mg、0.13ミリモル)、  
 トリフルオロ酢酸0.08 ml及び塩化メチレン(1 ml)の混合物を室温下にて  
 3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて中和し、塩化メチレンにより抽出した。  
 水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過  
 25 した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (塩化メチレン/酢酸エチル=3/1)により精製し、白色粉末結晶のN-[4-  
 (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサ  
 ザール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメ  
 トキシベンジリデン)アミン(19 mg、収率40%)を得た。

融点 189.2-190.9℃。

#### 実施例496

(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[ (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミノ] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール

#### 5 1-イル} プロパン-2-オールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(218mg、1ミリモル)、N-(ピペラジン-1-イル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミン

(283mg、1.1ミリモル)及びDMF(2ml)の混合物を70-80℃  
10 にて7時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/アセトン=1/1)により精製し、微黄色粉末結晶の(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[ (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミノ] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール(402mg、収率85%)を得た。

$[\alpha]_D^{27} = 19.01^\circ$  (濃度: 1.010, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20 1.18 (3H, s), 2.42 (1H, d, J=13.9Hz), 2.57 (1H, d, J=13.9Hz), 2.71-2.95 (4H, m), 3.10-3.33 (5H, m), 4.02 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 8.05 (1H, s)。

#### 25 実施例497

(S)-{4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラ

ニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール (29.8 g、137ミリモル) とピペ  
 ラジン-1-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (28.9 g、14  
 4ミリモル) を用い、実施例496と同様の方法により、白色粉末結晶の (S)  
 - {4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒド  
 5 ロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} カルバミン酸tert-  
 ブチルエステル (36.68 g、収率64%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} = 17.793^\circ$  (濃度: 1.006,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.36 (1H, d,  $J=14.$   
 10 0Hz), 2.50 (1H, d,  $J=14.0$ Hz), 2.64-2.84 (8  
 H, m), 3.32 (1H, s), 3.97 (2H, s), 5.47 (1H,  
 br), 8.04 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例497と同様にして、実施例498～実施例  
 500の化合物を製造した。

#### 15 実施例498

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル  
 - 3 - {4- [(4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミノ] ピペラジン  
 - 1-イル} プロパン-2-オール

$[\alpha]_D^{27} = 12.326^\circ$  (濃度: 1.006,  $\text{CHCl}_3$ )

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.17 (3H, s), 2.41 (1H, d,  $J=13.9$ Hz), 2.56  
 (1H, d,  $J=13.9$ Hz), 2.71-2.95 (4H, m), 3.14  
 - 3.29 (5H, m), 4.01 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J=8.$   
 0Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 8.  
 25 05 (1H, s)。

#### 実施例499

(S) - 1 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル  
 - 3 - {4- [(5-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イルメチレン) ア  
 ミノ] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 18 (3H, s), 2. 43 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 58  
(1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 73–2. 82 (2H, m), 2. 86  
–2. 95 (2H, m), 3. 17 (1H, s), 3. 31 (4H, s), 4.  
5 03 (2H, s), 6. 82 (1H, s), 7. 46 (1H, s), 7. 52  
(1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 59 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.  
83 (1H, s), 8. 05 (1H, s)。

#### 実施例500

(S)–1–{4–[(5–クロロベンゾフラン–2–イルメチレン) アミノ]  
10 ピペラジン–1–イル}–3–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イ  
ル)–2–メチルプロパン–2–オール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 18 (3H, s), 2. 42 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 57  
(1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 71–3. 00 (4H, m), 3. 17  
15 (1H, s), 3. 23–3. 38 (4H, m), 4. 02 (2H, s), 6.  
71 (1H, s), 7. 22 (1H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $8.7\text{ Hz}$ ), 7.  
33–7. 43 (2H, m), 7. 50 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8. 0  
5 (1H, s)。

#### 実施例501

20 (S)–1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メチル  
–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペラジン–1–イ  
ル] プロパン–2–オールの製造

実施例12で製造した(R)–2–クロロ–1–(2–メチル–2–オキシラ  
ニルメチル)–4–ニトロイミダゾール(0. 610 g、2. 82ミリモル)及  
25 びピペラジン–1–イル–(4–トリフルオロメチルフェニル) アミン(0. 7  
60 g、3. 09ミリモル)を用い、実施例496と同様の方法により、無色固  
体の(S)–1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メ  
チル–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペラジン–1–  
イル] プロパン–2–オール(1. 125 g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 15 (3H, s), 2. 39 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 54  
(1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2. 60–2. 95 (8H, m), 3. 25  
(1H, s), 3. 99 (2H, s), 4. 67 (1H, s), 6. 90 (2H,  
5 d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 43 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8. 04 (1  
H, s)。

#### 実施例 502

(S)–N–[4–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメチル) ピペラジン–1–イル]–4–トリフ  
10 ルオロメチルアニリンの製造

実施例 501 で製造した (S)–1–(2–クロロ–4–ニトロイミダゾール–1–イル)–2–メチル–3–[4–(4–トリフルオロメチルフェニルアミ  
15 ノ) ピペラジン–1–イル] プロパン–2–オール (1. 125 g、2. 43 ミ  
リモル) を用い、実施例 493 と同様の方法により、白色固体の (S)–N–  
[4–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オ  
キサゾール–2–イルメチル) ピペラジン–1–イル]–4–トリフルオロメチ  
ルアニリン (0. 715 g、収率 69%) を得た。

融点 192. 1–195. 3°C。

#### 実施例 503

20 (S)–[4–(2–メチル–6–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメチル) ピペラジン–1–イル] カルバミン酸  
tert–ブチルエステルの製造

実施例 497 で製造した (S)–{4–[3–(2–クロロ–4–ニトロイミ  
25 ダゾール–1–イル)–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピル] ピペラジン–1  
–イル} カルバミン酸 tert–ブチルエステル (36. 68 g) を用い、実施  
例 493 と同様の方法により、白色粉末結晶の (S)–[4–(2–メチル–6  
–ニトロ–2, 3–ジヒドロイミダゾ [2, 1–b] オキサゾール–2–イルメ  
チル) ピペラジン–1–イル] カルバミン酸 tert–ブチルエステル (19.  
51 g、収率 58%) を得た。

光学純度 > 99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = 9.84^\circ$  (濃度: 1.016, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.43 (9H, s), 1.60 (3H, s), 2.35 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.52-2.92 (9H, m), 3.89 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.27 (1H, d, J=9.7 Hz), 5.35 (1H, s), 7.53 (1H, s)。

#### 実施例504

(S)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミンの製造

実施例496で製造した(S)-1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-{4-[(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミノ]ピペラジン-1-イル}プロパン-2-オール(847mg、0.85ミリモル)及びDMF(4ml)の混合物に氷冷下にて水素化ナトリウム(69mg、1.73ミリモル)を加え、同温度下にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出する結晶を濾取した。これをメタノールにより洗浄後、アセトン/水から再結晶することにより、微黄色粉末結晶の(S)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)アミン(248mg、収率69%)を得た。

融点201-202.3℃(分解)

光学純度 > 99.5% ee

$[\alpha]_D^{27} = -64.64^\circ$  (濃度: 1.018, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.55-2.79 (3H, m), 2.80-3.20 (7H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.44 (1H, s), 7.48-7.67 (5H, m)。

対応する出発原料を用い、実施例504と同様の方法により、実施例505～

実施例 507 の化合物を製造した。

#### 実施例 505

(S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミン

融点 188.4-191.2°C

光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = -58.30^\circ$  (濃度: 1.024, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 1.64 (3H, s), 2.55-2.77 (3H, m), 2.82-3.18 (7H, m), 3.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.2 Hz)。

#### 実施例 506

15 (S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (5-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イルメチレン) アミン

融点 190.2-191.8°C

光学純度 99.8% ee

20  $[\alpha]_D^{27} = -81.05^\circ$  (c=0.992, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.64 (3H, s), 2.59-2.77 (3H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 3.05-3.26 (4H, m), 3.96 (1H, d, J=9.7 Hz), 4.33 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.79 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.41-7.57 (3H, m), 7.82 (1H, s)。

#### 実施例 507

(S) -N- (5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] アミン



光学純度 >99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = -84.48^\circ$  (濃度: 1.018,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 213.8–215.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5 1.63 (3H, s), 2.57–2.76 (3H, m), 2.81–2.95 (3H, m), 3.00–3.24 (4H, m), 3.94 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 7.17–7.23 (1H, m), 7.30–7.43 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.53 (s, 1H)。

#### 10 実施例508

(S)-N-(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]アミンの製造(実施例507の化合物の別途合成法)

15 実施例503で製造した(S)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.20g、0.523ミリモル)及び5-クロロベンゾフラン-2-カルボアルデヒド(0.113g、0.628ミリモル)を塩化メチレン4mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.4  
20 mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=4/1)により精製した。微黄色粉末結晶の(S)-N-(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン)-N-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
25 [2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジーン-1-イル]アミン(0.137g、収率59%)を得た。

#### 実施例509

(S)-N-[1-(4-クロロフェニル)エチリデン]-N-[4-(2-メ

チルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] アミンの製造

実施例 503 で製造した (S) - [4- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (200 mg、0.52 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 2 ml 及び塩化メチレン (4 ml) の混合物を室温下にて 30 分撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリエチルアミン (4 ml、28.7 ミリモル) を加え、中和した。中和液に 4-クロロアセトフェノン (97 mg、0.63 ミリモル) をエタノール 4 ml に溶解した溶液を加え、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) により精製した。微黄色粉末結晶の (S) -N- [1- (4-クロロフェニル) エチリデン] -N- [4- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] アミン (39 mg、収率 18%) を得た。

融点 164.6-166.5°C。

対応する出発原料を用い、実施例 509 と同様にして、実施例 510 ~ 実施例 513 の化合物を製造した。

#### 実施例 510

(S) -N- [4- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] -N- [1- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチリデン] アミン

融点 167.9-169.4°C。

#### 実施例 511

(S) -N- [4- (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジーン-1-イル] -N- [1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) エチリデン] アミン

融点 177.8-180.1°C。

#### 実施例 512

(S) -N-シクロヘキシリデン-N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] アミン

融点 178.6-179.3°C。

5 実施例513

N- (2-ベンジリデンヘプチリデン) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] アミン

融点 166.6-169.6°C。

10 実施例514

(S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミンの製造

実施例504で製造した (S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミン (100 mg、0.23ミリモル) 及びTHF (4ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (13mg、0.34ミリモル) を加え、室温下にて30分攪拌した。反応液にメタノール1mlを加え、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカ  
15 ゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、微黄色粉末結晶の (S) -N- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] -N- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミン (32mg、収率31%) を得た。

25 融点 131.3-135.5°C。

実施例515

(S) -4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イルアミン・二塩酸塩の製造

実施例 503 で製造した (S) - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (300 mg、0.78 ミリモル)、濃塩酸 2 ml 及びメタノール (4 ml) の混合物を 50℃ にて 30 分攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣をメタノール/エーテルから再結晶し、黄色粉末結晶の (S) - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジーン - 1 - イルアミン二塩酸塩 (265 mg、収率 91%) を得た。

融点 176℃ (分解)。

#### 10 実施例 516

3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オンの製造

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (2.21 g、14.98 ミリモル) と 3 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン (2.37 g、7.49 ミリモル) のエタノール (25 ml) 懸濁液に炭酸水素ナトリウム (1.32 g、15.73 ミリモル) を加え、8 時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、微黄色アモルファスの 3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 3H - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - オン (3.27 g、収率 94%) を得た。

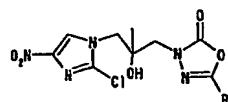
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.53 (3H, s), 3.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.81 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 7.42-7.66 (2H, m), 7.86-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.98 (1H, br)。

対応する出発原料を用い、実施例 516 と同様にして、次表に示す実施例 51

7～実施例523の化合物を製造した。

表 18



実施例	R	<sup>1</sup> H NMR δ	収率 (%)
517		CDCl <sub>3</sub> 1.59(3H, s), 3.78(1H, d, J=8.5Hz), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.29(1H, d, J=15.1Hz), 4.57(1H, d, J=15.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.1Hz), 7.79(2H, d, J=8.1Hz), 8.06(1H, s), 9.17(1H, br).	70
518		CDCl <sub>3</sub> 1.61(3H, s), 3.79(1H, d, J=8.5Hz), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.27(1H, d, J=15.0Hz), 4.56(1H, d, J=15.0Hz), 7.33-7.63(7H, m), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, s), 9.02(1H, br).	82
519		CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 3.75(1H, d, J=8.5Hz), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 4.27(1H, d, J=15.0Hz), 4.54(1H, d, J=15.0Hz), 7.34(2H, dd, J=1.8Hz, 8.6Hz), 7.63(2H, dd, J=1.8Hz, 8.6Hz), 8.03(1H, s), 9.05(1H, br).	57
520		DMSO-d <sub>6</sub> 1.51(3H, s), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.79(1H, d, J=8.8Hz), 4.48(2H, s), 7.24-7.41(2H, m), 7.84-7.96(2H, m), 8.52(1H, s).	64
521		CDCl <sub>3</sub> 1.56(3H, s), 2.41-2.53(2H, m), 2.81-3.00(2H, m), 3.56(1H, d, J=8.5Hz), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 4.22(1H, d, J=15.0Hz), 4.42(1H, d, J=15.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, br), 7.97(1H, s).	92
522		DMSO-d <sub>6</sub> 1.53(3H, s), 3.63(1H, d, J=8.8Hz), 3.77(1H, d, J=8.8Hz), 4.43(1H, d, J=15.0Hz), 4.51(1H, d, J=15.0Hz), 6.58(1H, d, J=15.9Hz), 7.43-7.55(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, s).	89
523		CDCl <sub>3</sub> 1.56(3H, s), 3.72(2H, s), 4.25(1H, d, J=15.1Hz), 4.44(1H, d, J=15.1Hz), 4.59(2H, s), 6.85(2H, dd, J=2.3Hz, 6.8Hz), 7.29(2H, dd, J=2.3Hz, 6.8Hz), 7.98(1H, s), 8.49(1H, br).	98

#### 実施例524

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例516で製造した3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(3.27g、7.05ミリモル)の1,4-ジオキサン(70ml)溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム(0.37g、9.17ミリモル)を加え、3時間加熱還

流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝４／１）により精製し、アセトニトリル及びエタノールで再結晶し、白色固体の 3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン（1.43 g、収率 48%）を得た。

融点 190-191℃。

対応する出発原料を用い、実施例 524 と同様にして、実施例 525～実施例 531 の化合物を製造した。

#### 実施例 525

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

15 融点 230-231℃。

#### 実施例 526

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（ビフェニル-4-イル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

20 融点 248-249℃。

#### 実施例 527

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-クロロフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

25 融点 221-222℃。

#### 実施例 528

3-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）-5-（4-フルオロフェニル）-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

融点 188-191℃。

#### 実施例529

- 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5- [2- (4-クロロフェニル) ビニル] -3  
5 H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

融点 249-252℃。

#### 実施例530

- 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5- [2- (4-クロロフェニル) エチル] -3  
10 H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

融点 139-140℃。

#### 実施例531

- 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5- (4-クロロフェノキシメチル) -3 H-  
15 [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

融点 64-66℃。

#### 実施例532

- 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5-フェニル-3 H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造  
20

2-クロロ-4-ニトロ-1 H-イミダゾール (170 mg、1.15ミリモル)、3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -5-フェニル-3 H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (310 mg、0.9ミリモル)、炭酸水素ナトリウム (120 mg、1.43 mmol) 及びエタノール (25 ml) の混合物を2.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン (10 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55 mg、1.38ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌後、1.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレン

により抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、淡茶粉末の3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-5-フェニル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

5 (127mg、収率32%)を得た。

融点 225-227℃。

### 実施例533

5-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オンの製造

10 4]オキサジアゾール-2-オンの製造

4-メチルベンゼンスルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル(3.98g、18.9ミリモル)、5-(4-クロロベンジル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(5.5g、26.11ミリモル)、炭酸カリウム(3.4g、24.6ミリモル)、ヨウ化ナトリウム(3.4g、22.68ミリモル)、DMF(40ml)の混合物を室温下にて21時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、黄色オイルを5.47g得た。

この黄色オイルのうちの2.3g(11.02ミリモル)、2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール(2.26g、14.3ミリモル)、酢酸ナトリウム(1.81g、22.07ミリモル)及びエタノール(22ml)の混合物を8時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより抽出し、飽和重曹水により洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=3/1)により精製し、白色固体の5-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(240mg、9%)を得た。

25

融点 151-153℃。



## 実施例 5 3 4

5- (4-ブロモフェニル) - 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

- 5 実施例 4 1 で製造したメタンスルホン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (1. 02 g、3. 67 ミリモル)、5- (4-ブロモフェニル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (680 mg、2. 82 ミリモル)、炭酸カリウム (580 mg、4. 2 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (890 mg、5. 94 ミリモル) 及び DMF (15 ml) の混合物を 100℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を合わせ、水で 3 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色粉末の 5- (4-ブロモフェニル) - 3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (17. 4 mg、収率 2%) を得た。
- 15

融点 231-233℃。

## 実施例 5 3 5

- 20 5- (4-ブロモフェニル) - 3- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

- 実施例 4 0 で製造したメタンスルホン酸 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (3. 28 g、12. 46 ミリモル) 及び 5- (4-ブロモフェニル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (1. 5 g、6. 22 ミリモル) を用い、実施例 5 3 4 の方法により、淡茶粉末の 5- (4-ブロモフェニル) - 3- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) - 3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (312 mg、収率 12%) を得た。
- 25

融点 264℃ (分解)。

対応する出発原料を用い、実施例535と同様にして、実施例536の化合物を製造した。

#### 実施例536

- 5 3- (6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

融点 204-207℃。

#### 実施例537

- 10 3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (ピリジン-4-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

5- (ピリジン-4-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (150mg、0.92ミリモル)、水素化ナトリウム (41mg、1.03ミリモル) 及びDMF (1.5ml) の混合物を室温下にて1時間攪拌した。

- 15 反応液に、実施例42で製造したメタンスルホン酸2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル (200mg、0.69ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (140mg、0.93ミリモル) の順に加え、50-60℃にて6時間攪拌した。反応液を室温に  
20 戻し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合わせ、水で3回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=25/1) により精製し、白色粉末の3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (ピリジン-4-イル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (137  
25 mg、収率56%) を得た。

融点 147-149℃。

対応する出発原料を用い、実施例537と同様にして、実施例538の化合物を製造した。

## 実施例 538

3- [2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチル] -5- (ピラジン-2-イル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

5 融点 209-212℃。

## 実施例 539

(R)-3- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

- 10 5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (0.68 g、2.76ミリモル) 及び実施例12で製造した (R)-2-クロロ-1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) -4-ニトロイミダゾール (0.50 g、2.30ミリモル) のDMF (5ml) 溶液に炭酸カリウム (0.38 g、2.76ミリモル) を加え、室温で16時間撹拌した。
- 15 た。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=4/1) により精製し、白色アモルファスの (R)-3- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (1.06 g、定量的) を得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 1.53 (3H, s), 3.67 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.81 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, s), 7.42-7.66 (2H, m), 7.86-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s), 10.98
- 25 (1H, br)。

## 実施例 540

(R)-3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

実施例 5 3 9 で製造した (R) - 3 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 5 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) - 3 H - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オン ( 0 . 8 7 g 、 1 . 8 8 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 8 m l ) 溶液に  
 5 氷冷撹拌下、水素化ナトリウム ( 9 8 m g 、 2 . 4 4 ミリモル ) を加え、5 時間加熱還流した。減圧濃縮し、氷冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / 酢酸エチル = 9 / 1 ) により精製し、アセトニトリル / イソプロパノールから再結晶し、白色粉末結晶の (R) - 3 - ( 2 - メチル - 6 - ニト  
 10 ロー - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2 , 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) - 5 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) - 3 H - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - オン ( 0 . 3 2 g 、 収率 4 0 % ) を得た。

光学純度 9 8 . 2 % e e

$[\alpha]_D^{26} = -12.43^\circ$  (濃度 : 0 . 6 6 8 ,  $\text{CHCl}_3$ )

15 融点 1 4 6 - 1 4 8 °C。

#### 実施例 5 4 1

3 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オンの製造

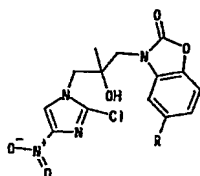
2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール ( 5 0 3 m g 、 3 . 4 1 ミリモル ) 、 3 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル ) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ( 7 0 0 m g 、 3 . 4 1 ミリモル ) のエタノール ( 7 m l ) 懸濁液に酢酸ナトリウム ( 3 3 6 m g 、 4 . 1 ミリモル ) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲル  
 20 カラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール = 3 0 / 1 ) により精製し、微黄色粉末の 3 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ( 6 1 6 m g 、 収率 5 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

1. 31 (3H, s), 3.04 (1H, s), 3.87 (1H, d, J=14.7 Hz), 3.98 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.13 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.24 (1H, d, J=14.5 Hz), 7.08-7.31 (4H, m), 8.04 (1H, s)。

- 5 対応する出発原料を用い、実施例541と同様にして、次表に示す実施例542及び実施例543の化合物を製造した。

表19



実施例	R	<sup>1</sup> H NMR δ		収率 (%)
542	Cl	CDCl <sub>3</sub>	1.32(3H, s), 3.14(1H, s), 3.87(1H, d, J=14.7Hz), 3.95(1H, d, J=14.7Hz), 4.11(1H, d, J=14.4Hz), 4.25(1H, d, J=14.4Hz), 7.10-7.23(3H, m), 8.03(1H, s).	35
543	F	CDCl <sub>3</sub>	1.11(3H, s), 2.66(1H, s), 3.86(1H, d, J=14.5Hz), 3.94(1H, d, J=14.5Hz), 4.16(1H, d, J=14.3Hz), 4.24(1H, d, J=14.3Hz), 6.89-7.00(1H, m), 7.29 (1H, dd, J=2.7Hz, 8.8Hz), 7.37(1H, dd, J=4.4Hz, 8.8Hz), 8.01(1H, s).	33

#### 実施例544

3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

- 20 実施例541で製造した3- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (615mg、1.74ミリモル)、水素化ナトリウム (76.6mg、1.91ミリモル)、1, 4-ジオキサン (15ml) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) により精製し、白色粉末の3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) -3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (209mg、収率38%) を得た。

融点 222.7-224.3℃。

対応する出発原料を用い、実施例544と同様にして、実施例545及び実施例546の化合物を製造した。

#### 実施例545

- 5 5-クロロ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 207.6-207.9℃。

#### 実施例546

- 10 5-フルオロ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 246.2-246.8℃。

#### 実施例547

- 15 5-ブロモ-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

- 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(3.22g、21.8ミリモル)、5-ブロモ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベン  
20 ゴキサゾール-2-オン(6.2g、21.8ミリモル)、酢酸ナトリウム  
(1.97g、24ミリモル)、エタノール(50ml)の混合物を8時間加熱  
還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メ  
チレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液  
を減圧濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン60mlに溶解し、水素化ナトリウム  
25 (528mg、13.21ミリモル)を加え、70-80℃にて17時間攪拌し  
た。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレン  
により抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧  
下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メ  
タノール=30/1)により精製し、白色粉末の5-ブロモ-3-(2-メチル

ー6ーニトロー2, 3ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2ーイルメチル)ー3Hーベンゾオキサゾールー2ーオン (1. 82 g、収率37%)を得た。

融点 243ー245. 5℃。

#### 5 実施例548

5ー(2ークロロー4ーニトロイミダゾールー1ーイルメチル)ー3ー(4ーヒドロキシビフェニルー3ーイル)ー5ーメチルオキサゾリジンー2ーオンの製造  
2ークロロー4ーニトロー1Hーイミダゾール (1. 3 g、8. 78ミリモル)、5ーフェニルー3ー(2ーメチルー2ーオキシラニルメチル)ー3Hーベンゾオキサゾールー2ーオン (2. 47 g、8. 78ミリモル)、酢酸ナトリウム (792 mg、9. 66ミリモル) 及びエタノール (30 ml) の混合物を10時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製し、白色粉末の5ー(2ークロロー4ーニトロイミダゾールー1ーイルメチル)ー3ー(4ーヒドロキシー3ービフェニル)ー5ーメチルオキサゾリジンー2ーオン (1. 82 g、収率61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 1. 55 (3H, s), 3. 85 (1H, d, J=9. 5 Hz), 3. 98 (1H, d, J=9. 5 Hz), 4. 46 (1H, d, J=14. 9 Hz), 4. 56 (1H, d, J=14. 9 Hz), 6. 99 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 27 (1H, t, J=7. 3 Hz), 7. 36ー7. 57 (6H, m), 8. 52 (1H, s), 10. 06 (1H, s)。

#### 25 実施例549

3ー(2ーメチルー6ーニトロー2, 3ージヒドロイミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2ーイルメチル)ー5ーフェニルー3Hーベンゾオキサゾールー2ーオンの製造

実施例548で製造した5ー(2ークロロー4ーニトロイミダゾールー1ーイ

- ルメチル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ビフェニル) - 5 - メチルオキサゾ  
 リジン - 2 - オン (1. 23 g、2. 88 ミリモル)、水素化ナトリウム (12  
 7 mg、3. 16 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を 100℃ にて 4  
 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩  
 5 化メチレンにより抽出した。有機相を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マ  
 グネシウムにより乾燥し、次いで減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 20/1) に  
 より精製し、黄茶色粉末結晶の 3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ  
 イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 5 - フェニル - 3 H  
 10 - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (172 mg、収率 15%) を得た。  
 融点 254 - 254. 6℃。

#### 実施例 550

- 3 - [2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -  
 b] オキサゾール - 2 - イル) エチル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン  
 15 の製造

- 2 - ベンゾオキサゾリノン (240 mg、1. 8 ミリモル)、水素化ナトリウ  
 ム (67 mg、1. 95 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温下  
 にて 30 分撹拌した。反応液に実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2 - (2 -  
 メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール -  
 20 2 - イル) エチルエステル (500 mg、1. 7 ミリモル) を加え、50 - 60  
 °C にて 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、氷水中に注いだ。析出晶を濾取し、  
 エタノールから再結晶することにより、淡茶粉末の 3 - [2 - (2 - メチル - 6  
 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イル)  
 エチル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (320 mg、収率 56%) を  
 25 得た。

融点 193 - 195℃。

#### 実施例 551

- 3 - [5 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキ  
 シ - 4 - メチルペンチル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オンの製造



3-[3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.8 g、16.3ミリモル) を用い、実施例541の方法により、白色粉末の3-[5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.5 g、68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.20 (3H, s), 1.49-1.70 (2H, m), 1.88-2.07 (2H, m), 2.68 (1H, s), 3.81-3.93 (2H, m), 4.00 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.09-7.26 (3H, m), 8.00 (1H, s)。

#### 実施例552

3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-[4-(2-メチル-2-オキシラニル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.2 g、4.86ミリモル) を用い、実施例541の方法により、白色粉末の3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.2 g、62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (3H, s), 1.38-1.58 (4H, m), 1.67-1.86 (2H, m), 2.15 (1H, s), 3.87 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.98 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.08-7.26 (3H, m), 8.01 (1H, s)。

#### 実施例553

3-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

実施例551で製造した3-[5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル]-3H-ベンゾオキサゾール-

ルー2-オン (3.5 g、9.2ミリモル) を用い、実施例544の方法により、微黄色粉末の3-[3-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (2.4 g、収率76%) を得た。

5 融点 180-181°C。

#### 実施例554

3-[4-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

- 10 実施例552で製造した3-[6-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.2 g、3ミリモル) を用い、実施例544の方法により、微黄色粉末の3-[4-(2-メチルー6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (780mg、収率72%) を得た。

融点 155-158°C。

#### 実施例555

- 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチルー1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

- 1-メチルー3-(2-メチルー2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1.41 g、6.46ミリモル) を用い、実施例541の方法により、白色粉末結晶の1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチルー1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1.23 g、収率63%) を得た。

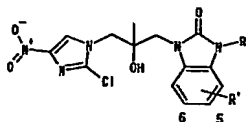
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=12.4Hz), 4.03 (1H, d, J=12.4Hz), 4.06 (1H, d, J

=11.9 Hz), 4.17 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.79 (1H, s), 7.00-7.21 (4H, m), 8.09 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例555と同様にして、次表に示す実施例556～実施例565の化合物を製造した。

5 表 20



実施例	R	R'	<sup>1</sup> H NMR δ	収率 (%)
556		H	1.23(3H, s), 1.51(9H, s), 1.75-1.89(2H, m), 2.17(2H, s), 2.20-2.41(2H, m), 2.75-2.91(2H, m), 3.90(1H, d, J=14.2Hz), 4.16(1H, d, J=14.2Hz), 4.25-4.50(3H, m), 7.00-7.23(4H, m), 8.09(1H, s).	78
557	Me	6-Cl	1.24(3H, s), 3.45(3H, s), 3.94(2H, s), 4.06(1H, d, J=14.4Hz), 4.18(1H, d, J=14.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.9Hz), 7.16(1H, dd, J=1.9 Hz, 8.4 Hz), 8.08(1H, s)	69
558	Me	6-CF <sub>3</sub>	1.26(3H, s), 3.51(3H, s), 3.95(1H, d, J=8.5Hz), 4.03 (1H, d, J=8.5Hz), 4.14(1H, d, J=14.3Hz), 4.21(1H, d, J=14.3Hz), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, s), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s).	61
559	Me	5-Cl	1.23(3H, s), 3.47(3H, s), 3.91(1H, d, J=14.8Hz), 3.99 (1H, d, J=14.8Hz), 4.05(1H, d, J=14.0Hz), 4.17(1H, d, J=14.0Hz), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.9Hz), 7.14(1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 8.07(1H, s).	56
560	Me	6-F	1.24(3H, s), 3.46(3H, s), 3.90(1H, d, J=14.8Hz), 3.97 (1H, d, J=14.8Hz), 4.06(1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 6.79-7.00(3H, m), 8.08(1H, s).	63
561	Et	6-Cl	1.21(3H, s), 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 3.84-4.20(6H, m), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=1.8Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 8.08(1H, s).	77
562	isopropyl	6-Cl	1.24(3H, s), 1.55(6H, d, J=7.0Hz), 3.93(2H, s), 4.06 (1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 4.55-4.75 (1H, m), 7.05(1H, s), 7.18(2H, s), 8.09(1H, s).	69
563	Me	6-NMe <sub>2</sub>	1.23(3H, s), 2.96(6H, s), 3.42(3H, s), 3.89(1H, d, J=14.8Hz), 3.99(1H, d, J=14.8 Hz), 4.05(1H, d, J=14.3 Hz), 4.16(1H, d, J=14.3Hz), 6.39(1H, d, J=2.2Hz), 6.60(1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 8.10(1H, s).	粗製
564	n-hexyl	6-Cl	0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.16-1.39(9H, m), 1.64 - 1.82 (2H, m), 3.80-3.93(4H, m), 4.05(1H, d, J=14.3Hz), 4.17(1H, d, J=14.3Hz), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, d, J=1.8Hz), 7.14(1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 8.08 (1H, s).	55
565	Me	6-CO <sub>2</sub> Et	1.25 (3H, s), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 3.50 (3H, s), 3.93-4.11 (3H, m), 4.20 (1H, d, J=14.3Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.75 (1H, d, J=1.5Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 8.07 (1H, s).	48

## 実施例 5 6 6

1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

- 5 実施例 5 5 5 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メチル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (1. 23 g、3. 37 ミリモル) を用い、実施例 5 4 4 の方法により、白色粉末結晶の 1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (563 mg、収率 51%) を得た。

融点 203. 2-204. 4℃。

対応する出発原料を用い、実施例 5 6 6 と同様にして、実施例 5 6 7 ~ 実施例 5 7 6 の化合物を製造した。

## 15 実施例 5 6 7

1-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 218-219. 1℃。

## 20 実施例 5 6 8

5-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 261. 9-265. 4℃ (分解)。

## 25 実施例 5 6 9

1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 232. 4-234. 7℃。

## 実施例 570

6-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

5 融点 261.3-263.3℃。

## 実施例 571

5-フルオロ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

10 融点 244.2-249.8℃ (分解)。

## 実施例 572

5-クロロ-1-エチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

15 融点 240.9-245.6℃。

## 実施例 573

5-クロロ-1-イソプロピル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

20 融点 240.5-244.8℃。

## 実施例 574

5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

25 融点 264.6-268.3℃ (分解)。

## 実施例 575

5-クロロ-1-(n-ヘキシル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 168.1–169.3℃。

実施例576

5-エトキシカルボニル-1-メチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 265.8–266.7℃。

実施例577

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(758mg、2.7ミリモル)を用い、実施例200の方法により、白色粉末結晶の1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(70mg、収率13%)を得た。

融点 234.5–234.7℃。

対応する出発原料を用い、実施例577と同様にして、実施例578の化合物を製造した。

20 実施例578

1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

融点 254.1–254.7℃。

25 実施例579

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-(3-ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

実施例567で製造した1-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン

ー４－イル)－３－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[２, 1－b]オキサゾールー２－イルメチル)－１,３－ジヒドロベンゾイミダゾールー２－オン(３７１mg、０．７４ミリモル)、トリフルオロ酢酸１ml及び塩化メチレン(１０ml)の混合物を室温下にて２時間撹拌した。反応液を減圧

- 5 下にて濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、塩基性とし、析出晶を濾取した。析出晶を繰り返し水洗することにより、微黄色粉末結晶の１－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[２, 1－b]オキサゾールー２－イルメチル)－３－(ピペリジンー４－イル)－１,３－ジヒドロベンゾイミダゾールー２－オン(２５５mg、収率８６％)を得た。

- 10 融点 １９２．３－１９８．８℃(分解)。

#### 実施例５８０

４－[３－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[２, 1－b]オキサゾールー２－イルメチル)－２－オキソ－２,３－ジヒドロベンゾイミダゾールー１－イル]ピペリジンー１－カルボン酸ベンジルエステルの製造:

- 15 実施例５７９で製造した１－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[２, 1－b]オキサゾールー２－イルメチル)－３－(ピペリジンー４－イル)－１,３－ジヒドロベンゾイミダゾールー２－オン(９０mg、０．２３ミリモル)及び塩化メチレン(５ml)の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン(７５mg、０．７４ミリモル)、クロロギ酸ベンジル(１２６mg、０．
- 20 ７４ミリモル)の順に加え、室温下にて３時間撹拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n－ヘキサン/アセトン＝１／１)により精製し、白色粉末結晶の４－[３－(２－メチルー６－ニトロ－２,３－ジヒドロイミダゾ[２, 1－b]オキサゾールー２－イルメチル)－２－オキソ－２,３－ジヒドロベンゾイミダゾールー１－イル]ピペリジンー１－カルボン酸ベンジルエステル(２５mg、収率２１％)
- 25 を得た。

融点 １８１．７－１８４．６℃。

#### 実施例５８１

1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]イミダゾリジン-2-オンの製造

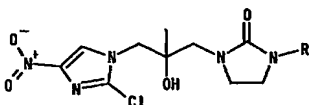
1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オン (680mg、2.76ミリモル) を用い、実施例541の方法により、白色粉末結晶の1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]イミダゾリジン-2-オン (580mg、収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.18 (3H, s), 3.17-3.54 (6H, m), 4.07 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m), 8.13 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例581と同様にして、次表に示す実施例582～実施例587の化合物を製造した。

表21



実施例	R (solvent)	$^1\text{H NMR}$ $\delta$	収率 (%)
582	 $\text{CDCl}_3$	1.19(3H, s), 3.16-3.52(6H, m), 4.06(2H, s), 4.33(2H, s), 6.93-7.09(2H, m), 7.18-7.30(2H, m), 8.13(1H, s).	43
583	 $\text{CDCl}_3$	1.19(3H, s), 3.16-3.55(6H, m), 4.05(2H, s), 4.31(2H, s), 7.14 (2H, dd, $J=2.0\text{Hz}$ , 8.6Hz), 7.46(2H, dd, $J=2.0\text{Hz}$ , 8.6Hz), 8.13 (1H, s).	64
584	 $\text{DMSO-d}_6$	1.03(3H, s), 3.02-3.27(4H, m), 3.39-3.55(2H, m), 3.73(3H, s), 4.03(2H, s), 4.29(2H, s), 6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.48(1H, s).	69
585	 $\text{DMSO-d}_6$	1.04(3H, s), 3.05-3.25(4H, m), 3.36-3.48(2H, m), 4.03(2H, s), 4.22(2H, s), 7.28(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.48(1H, s).	60
586	 $\text{CDCl}_3$	1.16(3H, s), 1.59-1.84(4H, m), 2.00-2.18(2H, m), 2.89-3.02(2H, m), 3.09-3.50(8H, m), 3.61-3.80(1H, m), 4.00(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.09(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 7.18-7.36(5H, m), 8.12(1H, s).	粗製
587	 $\text{DMSO-d}_6$	1.03(3H, s), 3.05-3.23(4H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77(3H, s), 4.02(2H, s), 4.20(2H, s), 6.47(1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$ , 8.3Hz), 6.56(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s).	58



## 実施例 588

1-ベンジル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オンの製造

5 実施例 581 で製造した 1-ベンジル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]イミダゾリジン-2-オン (580 mg、1.47 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-ベンジル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン (395 mg、収率 75%) を得た。

10 融点 180.2-180.9℃。

対応する出発原料を用い、実施例 588 と同様にして、実施例 589 ~ 実施例 594 の化合物を製造した。

## 実施例 589

1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

融点 182.5-183.3℃。

## 実施例 590

20 1-(4-ブロモベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

融点 205.7-208.1℃。

## 実施例 591

25 1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)イミダゾリジン-2-オン

融点 158.6-160.5℃。

## 実施例 592

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒド

ロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン

融点 208.7-209.8℃。

#### 実施例 593

- 5 1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.41-1.72 (7H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.08-3.30 (4H, m), 3.43-3.70 (4H, m), 3.81 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.13-7.31 (5H, m), 7.47 (1H, s)。

#### 実施例 594

- 15 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾリジン-2-オン

融点 175-175.4℃。

#### 実施例 595

- 20 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オンの製造

- 1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン (300mg、1.29ミリモル) を用い、実施例 200 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン (59mg、収率 26%) を得た。

融点 194.8-197.4℃。

#### 実施例 596

- 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキ

サゾールー２－イルメチル) イミダゾリジン－２－オンの製造

- 実施例５９４で製造した１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－（２－メチルー６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ [２，１－ｂ] オキサゾールー２－イルメチル) イミダゾリジン－２－オン（１００ｍｇ、０．２４ミリモル）、
- ５ トリフルオロ酢酸２ｍｌ及び塩化メチレン（２ｍｌ）の混合物を室温下にて１時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をジエチルエーテル処理することにより得られる結晶を濾取し、白色粉末結晶の
- １０ サゾールー２－イルメチル) イミダゾリジン－２－オン（５０ｍｇ、収率７８％）を得た。

融点 ２２４．８－２２９．１℃（分解）。

#### 実施例５９７

- ３－（２－メチルー６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ [２，１－ｂ] オキサゾールー２－イルメチル) オキサゾリジン－２－オンの製造
- １５ ３－（２－メチルー２－オキシラニルメチル) オキサゾリジン－２－オン（２．８７ｇ、１８．２３ミリモル）、２－クロロ－４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール（２．７ｇ、１８．２３ミリモル）、酢酸ナトリウム（１．６４ｇ、２０．０５ミリモル）及びエタノール（３０ｍｌ）の混合物を１０時間加熱還流した。反応
- ２０ 液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を１，４－ジオキサン５０ｍｌに溶解し、水素化ナトリウム（６１０ｍｇ、１５．２５ミリモル）を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレン
- ２５ により抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝２０／１）により精製し、白色粉末の３－（２－メチルー６－ニトロ－２，３－ジヒドロイミダゾ [２，１－ｂ] オキサゾールー２－イルメチル) オキサゾリジン－２－オン（１．５４ｇ、収率４０％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  p p m :

1. 59 (3H, s), 3. 46–3. 71 (4H, m), 4. 11–4. 30 (4H, m), 8. 15 (1H, s)。

#### 実施例 598

- 5 5-アジドメチル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オンの製造
- 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (350mg、2. 37ミリモル)、5-アジドメチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) オキサゾリジン-2-オン (500mg、2. 37ミリモル)、酢酸ナトリウム (214mg、2. 61ミリモル) 及びエタノール (5ml) の混合物を70℃にて8時間撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製し、微黄色オイルの5-アジドメチル-
- 10 3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オン (640mg、収率75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p p m :

1. 23 (3H, s), 3. 17–3. 35 (2H, m), 3. 43–3. 61 (2H, m), 3. 67–3. 84 (2H, m), 4. 01–4. 16 (2H, m), 4. 68–4. 81 (1H, m), 8. 04 (1H, s)。
- 20

#### 実施例 599

- 5-アジドメチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) オキサゾリジン-2-オンの製造
- 25

実施例 598 で製造した5-アジドメチル-3-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] オキサゾリジン-2-オン (1g、2. 78ミリモル) を1, 4-ジオキサン10ml に溶解し、水素化ナトリウム (130mg、3. 25ミリモル) を加え、80℃

にて4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（塩化メチレン／酢酸エチル＝20／1）により精製し、淡茶色粉末結晶  
 5 の5-アジドメチル-3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)オキサゾリジン-2-オン  
 (46mg、収率5%)を得た。

MS 323 ( $M^+$ )

#### 実施例600

10 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(5.13g、23.04ミリモル)を用い、実施例541の方法により、微黄色油状物の1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(1.54g、  
 15 収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.23 (3H, s), 3.96 (1H, br), 4.04-4.20 (4H, m), 5.28 (2H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.30-7.43 (1H, m), 8.07 (1H, s)。

#### 実施例601

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オンの製造  
 25

実施例600で製造した1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1,4-ジヒドロベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン(1.54g、4.20ミリモル)を用

い、実施例 5 4 4 の方法により、微褐色固体の 1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1, 4 - ジヒドロベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2 - オン (0. 5 8 g、収率 4 2 %) を得た。

5 融点 2 3 0 - 2 3 1 °C。

#### 実施例 6 0 2

1 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 3, 3 - ジフルオロ - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オンの製造

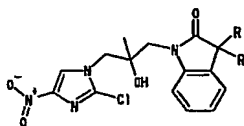
- 10 3, 3 - ジフルオロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン (1. 1 4 g、4. 7 6 ミリモル) を用い、実施例 5 4 1 の方法により、白色粉末の 1 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] - 3, 3 - ジフルオロ - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン  
15 (9 6 8 m g、収率 5 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  p p m :

1. 0 9 (3 H, s), 3. 7 3 (1 H, d,  $J=14.5$  Hz), 3. 8 7 (1 H, d,  $J=14.5$  Hz), 4. 1 3 (1 H, d,  $J=14.4$  Hz), 4. 2 1 (1 H, d,  $J=14.4$  Hz), 5. 3 9 (1 H, s), 7. 2 0 - 20 7. 2 6 (1 H, m), 7. 3 3 - 7. 3 7 (1 H, m), 7. 5 7 - 7. 6 4 (1 H, m), 7. 6 7 - 7. 7 1 (1 H, m)。

対応する出発原料を用い、実施例 6 0 2 と同様にして、次表に示す実施例 6 0 3 ~ 実施例 6 0 4 の化合物を製造した。

表 2 2



5

実施例	R	$^1\text{H NMR (CDCl}_3) \delta$
603	Me	1.21(3H, s), 1.38(6H, s), 3.77(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$ ), 3.87(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.05 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.15(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.02-7.31 (3H, m), 8.07(1H, s).
604	H	1.24(3H, s), 3.64(2H, s), 3.79(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$ ), 3.89(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.19(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25-7.35(2H, m), 8.07(1H, s).

## 実施例 6 0 5

- 10 3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの製造

実施例 6 0 2 で製造した 1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3, 3-ジフルオロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (9 0 3 mg、2. 3 4 ミリモル) を用い、  
 15 実施例 5 4 4 の方法により、白色粉末の 3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (7 7 mg、収率 9%) を得た。

- 20 融点 2 0 2-2 0 6℃。

対応する出発原料を用い、実施例 6 0 5 と同様にして、実施例 6 0 6 の化合物を製造した。

## 実施例 6 0 6

- 3, 3-ジメチル-1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ  
 25 [2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

$^1\text{H-NMR (DMSO-}d_6) \delta \text{ ppm:}$

1. 2 5 (3H, s), 1. 3 7 (3H, s), 1. 7 8 (3H, s), 3. 9  
 6 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 4. 0 0 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ),

4. 22 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 57 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 7. 04–7. 17 (3H, m), 7. 24–7. 31 (1H, m), 7. 44 (1H, s)。

### 実施例 607

5 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール

1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール (1. 04 g、5. 59 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、微黄色油状物の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-

10 -4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール (1. 15 g、収率 69%) を得た。

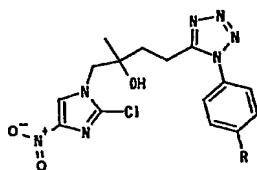
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 29 (3H, s), 1. 56 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2. 04–2. 22 (2H, m), 2. 91–3. 11 (2H, m), 4. 10 (2H, s),  
15 4. 24 (1H, br), 4. 34 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 8. 09 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 607 と同様にして、次表に示す実施例 608 及び実施例 609 の化合物を製造した。

表 23

20



25

実施例	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$	収率(%)
608	H	1.26(3H, s), 2.02-2.08(2H, m), 2.96-3.17(2H, m), 3.80(1H, s), 4.04(2H, s), 7.42-7.46(2H, m), 7.60-7.62(3H, m), 8.03(1H, s).	60
609	Cl	1.26(3H, s), 2.08-2.12(2H, m), 2.96-3.15(2H, m), 3.85(1H, s), 4.07(s, 2H), 7.40-7.44(2H, m), 7.56-7.61(2H, m), 8.04(1H, s).	66

### 実施例 610

2-[2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造



実施例607で製造した1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2-メチルブタン-2-オール(1.15g、3.49ミリモル)を用い、実施例544の方法により、微黄色粉末結晶の2-[2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(68mg、収率7%)を得た。

融点 135-137℃。

対応する出発原料を用い、実施例610と同様にして、実施例611及び実施例612の化合物を製造した。

#### 10 実施例611

2-メチル-6-ニトロ-2-[2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 158-159℃。

#### 実施例612

15 2-{2-[1-(4-クロロフェニル)-1H-テトラゾール-5-イル]エチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

融点 198-200℃。

#### 実施例613

20 3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]-5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオンの製造

実施例42で製造したメタンスルホン酸2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステル  
25 (280mg、0.96ミリモル)及び5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン(320mg、1.17ミリモル)を用い、実施例537の方法により、微黄色粉末の3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]-5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン

(260 mg、収率58%)を得た。融点 257-258. 5°C。

#### 実施例614

1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピロリジン-2, 5-ジオンの製造

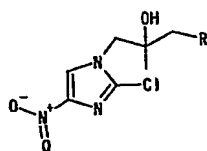
- 5 1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピロリジン-2, 5-ジオン  
(1.96 g、11ミリモル)を用い、実施例541の方法により、白色粉末結晶の1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピロリジン-2, 5-ジオン(589 mg、収率16%)を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.96(3H, s), 2.68(4H, s), 3.48(2H, s), 4.02(2H, s), 5.19(1H, s), 8.34(1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例614と同様にして、次表に示す実施例615及び実施例616の化合物を製造した。

15 表24



20

実施例	R	$^1\text{H NMR } \delta$ ( $\text{CDCl}_3$ )	収率 (%)
615		1.21(3H, s), 3.48(1H, s), 3.79(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$ ), 3.90(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.01(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$ ), 4.16(1H, d, $J=14.9\text{Hz}$ ), 7.75-7.93(4H, m), 8.06(1H, s).	71
616		1.21(3H, s), 4.09(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.18(1H, d, $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.05(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.15(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.42(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.49(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$ ), 7.60-7.74(2H, m), 7.81-8.12(2H, m).	55

#### 25 実施例617

1-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピロリジン-2, 5-ジオンの製造

実施例614で製造した1-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピロリジン-2, 5-ジオ

ン (589 mg、1.86 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、白色粉末結晶の 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピロリジン-2,5-ジオン (232 mg、収率 34%) を得た。

5 融点 202.5-203.4°C。

対応する出発原料を用い、実施例 617 と同様にして、実施例 618 及び実施例 619 の化合物を製造した。

#### 実施例 618

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イソインドール-1,3-ジオン

融点 264.6-268.3°C。

#### 実施例 619

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ [d] ベンゾイソチアゾール-3-オン

融点 243-245°C (分解)。

#### 実施例 620

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール

20 3-(2-メチル-2-オキシラニル) ピリジン (7.4 g、54.75 ミリモル) を用い、実施例 541 の方法により、白色粉末の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール (3.3 g、収率 24%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 1.65 (3H, s), 4.19 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.27 (1H, d, J=14.2 Hz), 5.82 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.50-8.53 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=2.3 Hz)。

#### 実施例 621

2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 実施例 620 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-プロパン-2-オール (3.3 g、11.7 ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、淡茶色粉末結晶の 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (1.8 g、収率 63%) を得た。

融点 212-214℃。

#### 実施例 622

- 10 2-メチル-6-ニトロ-2-(1-オキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

- 実施例 621 で製造した 2-メチル-6-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (800 mg、3.3 ミリモル) 及び塩化メチレン (25 ml) の混合物に、氷冷下にて m-クロロ過安息香酸 (1 g、4.06 ミリモル) を加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧濾過し、濾液を 20% 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮することにより、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-(1-オキシピリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (330 mg、39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.20-8.24 (1H, m), 8.42 (1H, s)。

#### 25 実施例 623

1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-オンの製造

1-(2-メチルオキシラニルメチル) ピペリジン-4-オン (2.2 g、13 ミリモル) を用い、実施例 597 の方法により、微黄色粉末の 1-(2-メチ

ルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-オン (50 mg、収率1%) を得た。

融点 124-126°C。

#### 実施例 624

- 5 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンの製造

- 4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オン (1.6 g、4.9ミリモル) を用い、実施  
10 例 541 の方法により、微黄色粉末の 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オン (1 g、収率43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.18 (3H, s), 2.45 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.57  
15 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.72-2.98 (2H, m), 3.19-3.44 (3H, m), 3.55 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 7.37 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s)。

- 20 対応する出発原料を用い、実施例 624 と同様にして、実施例 625 の化合物を製造した。

#### 実施例 625

1-tert-ブチル-4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-2-オン

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (3H, s), 1.44 (9H, s), 2.41 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.51 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.65-2.88 (3H, m), 2.93-3.09 (1H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.99 (1H, d,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 4.08 (1H, d,  $J=14.3$

H z), 8.05 (1H, s)。

#### 実施例 626

4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラ

#### 5 ジン-2-オンの製造

実施例 624 で製造した 4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (1g、2.1ミリモル) を用い、実施例 544 の方法により、微黄色粉末の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-2-オン (206mg、収率 22%) を得た。

融点 88-93℃。

対応する出発原料を用い、実施例 626 と同様にして、実施例 627 の化合物を製造した。

#### 15 実施例 627

1-tert-ブチル-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-2-オン

融点 193-194℃。

#### 20 実施例 628

1-tert-ブチル-4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]ピペラジン-2-オンの製造

実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステル (290mg、1ミリモル)、塩酸 1-tert-ブチルピペラジン-2-オン (200mg、1.28ミリモル)、トリエチルアミン (242mg、2.39ミリモル)、ヨウ化カリウム (250mg、1.5ミリモル) 及び DMF (3ml) の混合物を 70℃ にて 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、

酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝20／1）により精製し、白色粉末の 1-tert-ブチル-4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]ピペラジン-2-オン（27mg、収率 8%）を得た。

融点 153-154℃。

対応する出発原料を用い、実施例 628 と同様にして、実施例 629 の化合物を製造した。

#### 10 実施例 629

4-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチル]-1-フェニルピペラジン-2-オン

融点 199-202（分解）。

#### 実施例 630

#### 15 1-tert-ブチル-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジン-2-オンの製造

実施例 39 で製造したメタンスルホン酸 3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピルエステル（300mg、0.98mmol）を用い、実施例 628 の方法により、白色粉末の 1-tert-ブチル-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピル]ピペラジ

ン-2-オン（150mg、収率 42%）を得た。

融点 147-149℃（分解）。

#### 25 実施例 631

1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

の製造  
1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-ベンズイミダゾール（350mg、1.86mmol）を用い、実施例 541 の方法により、白色粉

末結晶の1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(135mg、収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 5 0.99 (3H, s), 4.06 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 4.23-4.45 (3H, m), 5.44 (1H, s), 7.14-7.32 (2H, m), 7.57-7.77 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

- 10 対応する出発原料を用い、実施例631と同様にして、実施例632の化合物を製造した。

#### 実施例632

1-(イミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

- 15 1.19 (3H, s), 3.86-4.05 (3H, m), 4.13 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

#### 実施例633

- 20 1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾールの製造

- 25 実施例631で製造した1-(ベンズイミダゾール-1-イル)-3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(135mg、0.4ミリモル)を用い、実施例544の方法により、白色粉末結晶の1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール(72mg、収率60%)を得た。

融点 250.3-251.9°C (分解)。

対応する出発原料を用い、実施例633と同様にして、実施例634の化合物を製造した。



## 実施例 6 3 4

1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) イミダゾール

融点 245.5-247.8℃。

## 5 実施例 6 3 5

(S)-1- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -3- (3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -2-メチルプロパン-2-オール  
の製造

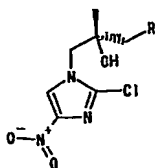
実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1- (2-メチル-2-オキシラ  
10 ニルメチル) -4-ニトロイミダゾール (100mg、0.46ミリモル)、1,  
2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (122mg、0.92ミリモル) 及びDM  
F (1ml) の混合物を 80℃にて 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩  
15 水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧  
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチ  
ル=1/1) により精製し、橙色オイルの (S)-1- (2-クロロ-4-ニ  
トロイミダゾール-1-イル) -3- (3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-  
イル) -2-メチルプロパン-2-オール (134mg、収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

20 1.24 (3H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.39 (1H,  
m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 6.  
66-6.72 (2H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 8.04 (1  
H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例 6 3 5 と同様にして、次表に示す実施例 6 3  
25 6~実施例 6 3 8 の化合物を製造した。

表 2 5



5

実施例	R	<sup>1</sup> H NMR δ (CDCl <sub>3</sub> )	収率 (%)
636		1.18(3H, s), 2.51(1H, d, J=13.9Hz), 2.66(1H, d, J=13.9Hz), 2.82-2.98(4H, m), 3.76(1H, d, J=14.9Hz), 3.88(1H, d, J=14.9Hz), 4.03(2H, s), 7.00(1H, dd, J=2.3Hz, 7.7Hz), 7.06-7.20 (3H, m), 8.01(1H, s).	87
637		1.20(3H, s), 2.55(1H, d, J=13.8Hz), 2.71(1H, d, J=13.8Hz), 3.81(1H, d, J=14.8Hz), 3.91(1H, d, J=14.8Hz), 4.05(4H, s), 7.10-7.23(4H, m), 8.00(1H, s).	93
638		1.11(3H, s), 1.67-1.78(4H, m), 2.37(1H, d, J=14.0Hz), 2.51(1H, d, J=14.0Hz), 2.57-2.82(4H, m), 3.69(1H, s), 3.95(4H, s), 3.99(2H, s), 8.06(1H, s).	100

10

## 実施例 6 3 9

(S) - 1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -  
 15 b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン  
 の製造

実施例 6 3 5 で製造した (S) - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール  
 - 1 - イル) - 3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - 2 - メ  
 チルプロパン - 2 - オール (1 3 4 m g、0. 3 8 ミリモル) を用い、実施例 3  
 20 9 3 の方法により、白色粉末の (S) - 1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3  
 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1, 2,  
 3, 4 - テトラヒドロキノリン (6 4 m g、5 4 %) を得た。

融点 1 6 8 - 1 7 2 °C。

対応する出発原料を用い、実施例 6 3 9 と同様にして、実施例 6 4 0 ~ 実施例  
 25 6 4 2 の化合物を製造した。

## 実施例 6 4 0

S) - 2 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 -  
 b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノ  
 リン

融点 153-155. 3°C。

#### 実施例641

(S)-2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.68 (3H, s), 3.01 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 3.24 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 4.08 (4H, s), 4.50 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.13-7.21 (4H, m), 7.50 (1H, s)。

#### 実施例642

(S)-8-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン

融点 166.5-168.2°C。

#### 実施例643

(2S)-メチル-6-ニトロ-2-[(2S)-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(645mg、2.97ミリモル)、(S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン(930mg、3.56ミリモル)及びDMF(15ml)の混合物を80°Cにて8時間攪拌した。この反応液に氷冷下にて水素化ナトリウム(154mg、3.86ミリモル)を加え、同温度下にて1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)により精製し、塩化メチレン/イソプロピルエーテルから再結晶し、白色粉末の(2S)-メチル-

6-ニトロ-2-[(2S)-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(505mg、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5 1.42-1.52 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.61-1.79 (2H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.06 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.20 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.72-3.79 (2H, m), 3.92 (1H, dd,  $J=9.2$  Hz, 3.7 Hz), 4.58 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.42 (1H, s)。

#### 実施例644

4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ  
15 ステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(8.39g、56.88ミリ  
モル)、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ホモピペラジン-1-カル  
ボン酸 tert-ブチルエステル(15.38g、56.88ミリモル)及び  
酢酸ナトリウム(5.13g、62.57ミリモル)の1-プロパノール(10  
20 0ml)中の混合物を10時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて  
濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、硫酸ナトリウムにより乾燥し  
た後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=5/1)により精製し、赤黄色オイ  
ルの4-[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒド  
25 ロキシ-2-メチルプロピル]ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチ  
ルエステル(6.25g、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.14 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.69-1.90 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.66 (1H, d,  $J=14.1$

H z) , 2. 7 5 - 2. 9 8 ( 5 H, m) , 3. 3 0 - 3. 5 9 ( 4 H, m) ,  
3. 9 6 ( 2 H, s) , 8. 0 6 ( 1 H, s) 。

#### 実施例 6 4 5

4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキ  
5 サゾール - 2 - イルメチル ) ホモピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル  
エステルの製造

実施例 6 4 4 で製造した 4 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール -  
1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ホモピペラジン - 1 - カル  
ボン酸 tert - ブチルエステル ( 6. 2 5 g、1 4. 9 6 ミリモル ) を用い、  
10 実施例 5 4 4 の方法により、白色粉末の 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3  
- ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ホモピペラ  
ジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 3. 0 7 g、収率 5 4 % ) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

15 1. 4 7 ( 9 H, s ) , 1. 5 9 ( 3 H, s ) , 1. 6 8 - 1. 7 9 ( 2 H,  
m ) , 2. 6 3 - 2. 9 0 ( 5 H, m ) , 3. 0 6 ( 1 H, d,  $J = 15. 1$   
H z ) , 3. 2 5 - 3. 5 0 ( 4 H, m ) , 3. 9 1 ( 1 H, d,  $J = 9. 7$   
H z ) , 4. 3 3 ( 1 H, d,  $J = 9. 7$  H z ) , 7. 5 4 ( 1 H, s ) 。

#### 実施例 6 4 6

20 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキ  
サゾール - 2 - イルメチル ) ホモピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル  
塩酸塩の製造

実施例 6 4 5 で製造した 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイ  
ミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメチル ) ホモピペラジン - 1 - カ  
25 ルボン酸 tert - ブチルエステル ( 2 5 0 m g、0. 6 5 5 ミリモル ) 及びト  
リフルオロ酢酸 ( 1 0 m l ) の混合物を室温下にて終夜攪拌した。反応液を減圧  
下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン 1 0 m l に溶解し、トリエチルアミン ( 0.  
2 7 m l, 1. 9 6 ミリモル ) を加え、更にクロロギ酸ベンジル ( 0. 1 9 m l,  
1. 3 1 ミリモル ) を加え、室温下にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩

化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝1／1）により精製し、微黄色オイルを得た。得られたオイルを酢酸エチルに溶解し、飽和塩酸／酢酸エチル溶液を加えることにより得られる結晶を濾取し、白色粉末結晶の4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ホモピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩（246mg、収率83%）を得た。融点 115-117℃。

#### 実施例647

- 10 2-〔4-（4-ビフェニルメチル）ホモピペラジン-1-イルメチル〕-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

- 実施例645で製造した4-（2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル）ホモピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（346mg、0.91ミリモル）及びトリフルオロ酢酸（10ml）の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、トリエチルアミン（0.27ml、1.96ミリモル）を加えた。減圧下にて濃縮し、残渣をメタノール10mlに溶解した。この溶液に、4-フェニルベンズアルデヒド（496mg、2.72ミリモル）、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（171mg、2.72ミリモル）、酢酸（0.17ml、2.72ミリモル）の順に加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝5／1）により精製し、無色粉末の2-〔4-（4-ビフェニルメチル）ホモピペラジン-1-イルメチル〕-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（251mg、収率62%）を得た。

融点 138-142.2℃。

## 実施例 648

1' -tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ  
[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

- 2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール (1.0 g、6.3ミリモル)、1-  
5 オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル  
エステル (2.0 g、9.5ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (612mg、7.5  
ミリモル) をエタノール (7ml) 中にて10時間加熱還流した。反応液を減  
圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え激しく攪拌した。  
反応液を塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過した。  
10 得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を塩化メチレン-ジイソプロピルエーテ  
ルで結晶化して白色粉末の1' -tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒ  
ドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-  
ピペリジン] (586mg、収率29%) を得た。

融点 230-232℃。

## 15 実施例 649

4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

- 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (3.1 g、21.0ミリモ  
ル)、1-オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタン-6-カルボン酸  
20 tert-ブチルエステル (4.4 g、21.0ミリモル) 及び炭酸水素ナトリ  
ウム (1.94 g、23.1ミリモル) をエタノール (20ml) 中にて6時間  
加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出後、硫酸マ  
グネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100  
25 /1) により精製して黄色油状物質の4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾ  
ール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-  
ブチルエステル (5.4 g、収率72%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.45-1.71 (5H, m), 1.46 (9H, s), 3.03-3.14

(2H, m), 3.90–4.03 (2H, m), 4.02 (2H, s), 7.91 (1H, s)。

#### 実施例650

4- {2- [4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル) -  
5 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル] -2-オキシエチル} ピペラジン-1-  
カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.29g、8.76ミリモ  
ル)、4- {2- (1-オキサー-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-イ  
ル) -2-オキシエチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエス  
10 ル (2.97g、8.76ミリモル) 及び炭酸水素ナトリウム (809mg、9.  
64ミリモル) をエタノール (10ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液を  
減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出後、硫  
酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10  
15 0/1) により精製して黄色油状物質の4- {2- [4- (2-クロロ-4-ニ  
トロイミダゾール-1-イルメチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]  
-2-オキシエチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
(2.58g、収率61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20 1.45 (9H, s), 1.53–1.71 (4H, m), 2.44 (4H,  
br), 2.96–3.04 (1H, m), 3.10–3.27 (2H, m),  
3.35–3.48 (4H, m), 3.90–3.96 (2H, m), 4.05  
(2H, s), 4.32–4.37 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1-オキサー-6-アザスピロ  
25 [2, 5] オクタンを用い、実施例650と同様にして、実施例651の化合物  
を製造した。

#### 実施例651

4- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル) -1- (4-トリ  
フルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-オール



淡桃色粉末、収率54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.60–1.66 (2H, m), 1.82–1.93 (3H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.62–3.67 (2H, m), 4.07 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s)。

#### 実施例652

1'-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造 (実施例648の化合物の別途合成法)

実施例649で製造した4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(26.7g、74.0ミリモル)を1, 4-ジオキサン(200ml)に溶解した。この溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(3.6g、88.8ミリモル)を加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水、塩化メチレンを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、メタノールで洗浄後、減圧乾燥して一次晶として16.4gを得た。更に先の濾液を塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過して得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣にメタノールを加え結晶化を行なって二次晶として2.7gを得た。一次晶及び二次晶を合わせて、白色粉末の1'-tert-ブトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (19.1g、収率79%)を得た。

融点 230–232℃。

#### 実施例653

4-[2-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

実施例650で製造した4-{2-[4-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-2-オキ

ソエチル} ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.58 g、5.3 ミリモル) をジオキサン (30 ml) に溶解した。この溶液に氷冷下水素化ナトリウム (254 mg、6.36 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水、酢酸エチルを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥し、白色粉末の 4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (996 mg、収率 42%) を得た。

融点 211.0-213.0℃。

- 10 対応する出発原料を用い、実施例 653 と同様にして、実施例 654 の化合物を製造した。

#### 実施例 654

2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1'-(4-トリフルオロメチルフェニル)-スピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]

- 15 白色粉末、収率 79%

MS ; 368 ( $M^+$ )

融点 249.2-250.1℃。

#### 実施例 655

- 20 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]・トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例 652 で製造した 1'-*tert*-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (42 g、0.13 モル) を塩化メチレン (100 ml) に懸濁し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (60 ml) を滴下して加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、メタノールを加え、結晶化した。これを濾取してメタノール、酢酸エチルで洗浄して減圧乾燥し、淡茶色粉末の 2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]・トリフルオロ酢酸塩 (43.6 g、収率 99%) を得た。

MS 224 ( $M^+$ )

融点 196–198℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.06–2.32 (4H, m), 3.12–3.35 (4H, m), 4.24 (2H, s), 8.21 (1H, s), 8.88 (2H, bs)。

#### 5 実施例656

1'-アセチル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] の製造

実施例655で製造した2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (8  
10 5.5mg、0.25ミリモル) を塩化メチレン (5ml) に懸濁し、トリエチルアミン (74 $\mu$ l) 及びアセチルクロリド (20 $\mu$ l) を加え、1時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール、水を加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の1'-アセチル-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ  
15 [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] (37.8mg、収率56%) を得た。

MS: 266 ( $M^+$ )

融点 232.0–234.0℃。

#### 実施例657

20 1'-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] の製造

実施例655で製造した2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (30  
25 0mg、0.89ミリモル) を塩化メチレン (5ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.4ml、2.66ミリモル) 及び ( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロ- $p$ -トリル) 酢酸クロリド (2.7ml、1.33ミリモル) を加え、1時間室温で攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて

濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝200／1）により分離精製し、塩化メチレン－イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の1'－（4－トリフルオロメチルフェニルアセチル）－2, 3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ

- 5 [イミダゾ[2, 1－b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン]（143mg、収率39%）を得た。

MS: 410 ( $M^+$ )

融点 185.0－187.0℃。

#### 実施例658

- 10 1'－（3, 4－ジクロロフェノキシアセチル）－2, 3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ [イミダゾ[2, 1－b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン] の製造

- 実施例655で製造した2, 3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1－b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩（3  
15 00mg、0.89ミリモル）、（3, 4－ジクロロフェニル）酢酸（294  
mg、1.24ミリモル）及びWSCD（255mg、1.24ミリモル）を  
DMF（5ml）中室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水、ジエチルエーテ  
ルを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、ジエチルエーテルで洗浄後、減  
圧乾燥し、白色粉末の1'－（3, 4－ジクロロフェノキシアセチル）－2, 3  
20 －ジヒドロ－6－ニトロスピロ [イミダゾ[2, 1－b]オキサゾール－2,  
4'－ピペリジン]（96mg、収率25%）を得た。

融点 218.0－220.0℃。

#### 実施例659

- 2, 3－ジヒドロ－1'－メチル－6－ニトロスピロ [イミダゾ[2, 1－  
25 b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン] の製造

実施例655で製造した2, 3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1－b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩をフ  
リー化して得られる2, 3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ [イミダゾ[2, 1  
－b]オキサゾール－2, 4'－ピペリジン]（250mg、1.12ミリモ

ル) をメタノール (5 ml) に懸濁した。この懸濁液に、37%ホルムアルデヒド溶液 (0.25 ml、3.35ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (210 mg、3.35ミリモル) 及び酢酸 (0.19 ml、3.35ミリモル) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に  
5 注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルで結晶し、白色粉末の2, 3-ジヒドロ-1'-メチル-6-ニトロ-スピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (160 mg、収率60%) を得た。

10 MS: 238 ( $M^+$ )

融点 237.0-239.0°C (分解)。

#### 実施例660

1'-ベンゼンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] の製造

15 実施例655で製造した2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (197 mg、0.88ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.36 ml、2.64ミリモル) 及びベンゼンスルホニルクロリド (0.28 ml、2.10ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に  
20 ジイソプロピルエーテル、水を加え激しく攪拌した。析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の1'-ベンゼンスルホニル-2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (210 mg、収率66%) を得た。

MS: 364 ( $M^+$ )

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.99-2.18 (4H, m), 2.49-2.63 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 4.10 (2H, s), 7.65-7.81 (5H, m), 8.21 (1H, s)。

対応する出発原料を用い、実施例660と同様にして、実施例661の化合物

を製造した。

#### 実施例 6 6 1

1' - メタンスルホニル - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン]

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 98 - 2. 22 (4H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 04 - 3. 13  
(2H, m), 3. 43 - 3. 51 (2H, m), 4. 16 (2H, s), 8.  
17 (1H, s)。

#### 実施例 6 6 2

10 1' - ベンジルオキシカルボニル - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イ  
ミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] の製造

実施例 6 5 5 で製造した 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (2  
50 mg、0. 74 ミリモル) を塩化メチレン (5 ml) に懸濁し、トリエチル  
15 アミン (0. 40 ml、2. 96 ミリモル) 及びクロロギ酸ベンジル (0. 32  
ml、2. 22 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を減圧下にて  
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノー  
ル = 200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより  
結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1' - ベンジルオ  
20 キシカルボニル - 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1 -  
b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] (224 mg、収率 84%) を得た。  
融点 175. 0 - 177. 0°C。

#### 実施例 6 6 3

1' - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) - 2, 3 - ジヒド  
25 ロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピ  
ペリジン] の製造

実施例 6 5 5 で製造した 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1 - b] オキサゾール - 2, 4' - ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (3  
3 g、97. 6 ミリモル) を DMF (200 ml) に懸濁し、トリエチルアミン

(20 ml、0.15 モル) を加えて攪拌した。そこへ 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール (25.8 g、0.15 モル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (23.7 g、0.15 モル) を DMF (100 ml) に溶解し、3 時間室温で攪拌した混合物を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧留去して、残渣に水を加え、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により分離精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 1'- (4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] (37.2 g、収率 90%) を得た。

融点 189-190℃。

対応する出発原料を用い、実施例 663 と同様にして、実施例 664 及び実施例 665 の化合物を製造した。

#### 実施例 664

15 1'- [(4-トリフルオロメトキシ) ベンジルオキシカルボニル] -2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.80-1.93 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.03 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.20-7.23 (2H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.54 (1H, s)。

#### 実施例 665

25 1'- (4-ホルミルアミノベンジルオキシカルボニル) -2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.85-2.10 (4H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.03 (2H, s), 7.

3.3 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz),  
8.15 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

#### 実施例 667

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
5 -2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸フェニルアミドの製造

実施例 655 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (1  
00 mg、0.30 ミリモル) を DMF 5 ml に懸濁し、トリエチルアミン (4  
3  $\mu$  l、0.31 ミリモル) 及びフェニルイソシアネート (34  $\mu$  l、0.31  
10 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に水を加え撹拌して、析出物  
を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタ  
ノール=100/1) により分離精製し、酢酸エチルより再結晶を行い、濾取後  
減圧乾燥することにより、白色粉末の 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ  
[イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カル  
15 ボン酸フェニルアミド (90 mg、収率 88%) を得た。

MS; 343 ( $M^+$ )

融点 229-232°C (分解)。

4-イソシアヌ酸ピリジン又はイソシアヌ酸ベンジルを用い、実施例 667 と  
同様にして、実施例 668 及び実施例 669 の化合物を製造した。

#### 20 実施例 668

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸 4-ピリジンアミド

融点 217-219°C。

#### 実施例 669

25 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸ベンジルアミド

融点 244-247°C (分解)。

#### 実施例 670

4-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサ



ゾールー 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボニル) ピペラジーン - 1 - カ  
 ルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

- トリホスゲン (227 mg、0.77 ミリモル) をトルエン 10 ml に溶解し  
 氷冷した。この溶液に、ピペラジーン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル  
 5 (425 mg、2.28 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.4  
 ml、2.28 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した後、続いて実施例 655 で製  
 造した 2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサ  
 ザールー 2, 4' - ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (700 mg、2.07 ミ  
 リモル) を加え、室温で 1 時間攪拌し、更に 1 時間加熱還流した。反応液を水に  
 10 注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/アセトン = 10/1) により精製し  
 た後、塩化メチレン - ジイソプロピルエーテルで結晶化して、白色粉末の 4 -  
 (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾー  
 15 ルー 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボニル) ピペラジーン - 1 - カルボ  
 ン酸 *tert*-ブチルエステル (342 mg、収率 38%) を得た。

融点 260.0 - 265.0°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.47 (9H, s), 1.90 - 2.02 (2H, m), 2.10 - 2.16  
 20 (2H, m), 3.23 - 3.47 (10H, m), 3.60 - 3.66 (2H,  
 m), 3.96 (2H, s), 7.54 (1H, s)。

ピペラジーン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステル又は 1  
 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペラジンを用い、実施例 670 と同様  
 にして、実施例 671 ~ 実施例 672 の化合物を製造した。

## 25 実施例 671

4 - (2, 3 - ジヒドロ - 6 - ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサ  
 ザールー 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボニル) ピペラジーン - 1 - カ  
 ルボン酸 4 - トリフルオロメチルベンジルエステル

融点 221 - 223°C。

## 実施例 6 7 2

1- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イルカルボニル) -4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン

5 融点 226-230℃ (分解)。

## 実施例 6 7 3

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸 4- (ジメチルアミノ) フェニルアミドの製造

- 10 実施例 6 5 5 で製造した 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (200mg、0.59ミリモル) を DMF (5ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.1ml、0.72ミリモル) を加え攪拌した。そこへ N, N-ジメチル-p-フェニレンジアミン (132mg、0.98ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (82.7mg、1.02ミリモル) を DMF (5ml) に溶解し 3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水を加え、攪拌して、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボン酸 4- (ジメチルアミノ) フェニルアミド (181mg、収率 79%) を得た。
- 15 20

MS 386 ( $M^+$ )

融点 244-247℃ (分解)。

- 25 4-トリフルオロメチルベンジルアミンまたは 4-トリフルオロメトキシベンジルアミンを用い、実施例 6 7 3 と同様にして、実施例 6 7 4 及び実施例 6 7 5 の化合物を製造した。

## 実施例 6 7 4

2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

ー2, 4' -ピペリジン] -1' -カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジル  
アミド

融点 215-217℃。

#### 実施例675

- 5 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
ー2, 4' -ピペリジン] -1' -カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジ  
ルアミド

融点 223-225℃。

#### 実施例676

- 10 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール  
ー2, 4' -ピペリジン] -1' -カルボチオ酸4-クロロフェニルアミドの製  
造

- 実施例655で製造した2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ  
[2, 1-b] オキサゾールー2, 4' -ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (2  
15 00mg、0.59ミリモル) をDMF (5ml) に懸濁し、トリエチルアミン  
(0.24ml、1.77ミリモル) 及びイソチオシアン酸4-クロロフェニル  
(200mg、1.18ミリモル) を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水  
を加え撹拌して、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、塩化メチレン  
20 -ジイソプロピルエーテルで結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、  
白色粉末の2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オ  
キサゾールー2, 4' -ピペリジン] -1' -チオカルボン酸4-クロロフェニ  
ルアミド (222mg、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

- 25 2.02-2.19 (4H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19  
(2H, s), 4.40-4.54 (2H, m), 7.30-7.37 (4H,  
m), 8.18 (1H, s), 9.48 (1H, s)。

#### 実施例677

4- [(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキ

サゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イルカルボニル] アミノ安息香酸の製造

- 4- [(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イルカルボニル] アミノ安息香酸 tert-ブチルエステル (150 mg、0.68ミリモル) を塩化メチレン (1 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール-酢酸エチルを加えて結晶化を行い、白色粉末の4- [(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イルカルボニル] アミノ安息香酸 (59 mg、収率45%) を得た。

融点 >300°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

- 1.92-2.12 (4H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.17 (2H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.54 (1H, s)。

#### 実施例678

2- [(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イル] ベンゾチアゾールの製造

- 実施例655で製造した2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (84 mg、0.25ミリモル) をDMF (3 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (76  $\mu$ l、0.55ミリモル) 及び2-クロロベンズチアゾール (40  $\mu$ l、0.30ミリモル) を加え、80°Cで1時間撹拌した。反応液を減圧留去して、残渣に水を加え、析出物を濾取した。これを塩化メチレン-メタノールで結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の2- [(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イル] ベンゾチアゾール (55 mg、収率62%) を得た。
- MS ; 357 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2. 05–2. 23 (4H, m) , 3. 52–3. 63 (2H, m) , 3. 89–3. 97 (2H, m) , 4. 18 (2H, s) , 7. 05–7. 12 (1H, m) , 7. 26–7. 32 (1H, m) , 7. 46–7. 49 (1H, m) , 7. 76–7. 80 (1H, m) , 8. 18 (1H, s) 。

5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾールを用い、実施例678と同様にして、実施例679の化合物を製造した。

#### 実施例679

5-[(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-ピペリジン])-1'-イル]-1-フェニル-1H-テトラゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2. 05–2. 09 (4H, m) , 3. 24–3. 40 (4H, m) , 4. 14 (2H, s) , 7. 59–7. 72 (5H, m) , 8. 15 (1H, s) 。

#### 15 実施例680

4-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-ピペリジン])-1'-イルアセチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

20 実施例655で製造した2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩 (700mg、2. 07ミリモル) をDMF 20mlに懸濁し、4-(クロロアセチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (599mg、2. 28ミリモル) 、ジイソプロピルエチルアミン (0. 8ml、4. 57ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (310mg、2. 07ミリモル) を加え、100℃  
25 で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル、水を加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の4-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2, 4'-ピペリジン])-1'-イルアセチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (688mg、収率74%) を得た。

融点 > 300℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 41 (9H, s), 1. 95–2. 01 (4H, m), 2. 43–2. 64 (4H, m), 3. 21 (2H, s), 3. 26–3. 42 (6H, m), 3. 50–3. 52 (2H, m), 4. 12 (2H, s), 8. 14 (1H, s)。

2-クロロ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル) アセタミド又は3-(3-クロロプロピル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンを用い、実施例680と同様にして、実施例681及び実施例682の化合物を製造した。

#### 実施例681

10 (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イル酢酸 (4-トリフルオロメチルフェニル) アミド

融点 273–275℃ (分解)。

#### 実施例682

15 3-[3-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イル] プロピル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

融点 190–192℃。

#### 実施例683

20 4-[2-(2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン]) -1'-イルエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

実施例655で製造した2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] トリフルオロ酢酸塩 (200mg、0. 59ミリモル) をDMF 5mlに懸濁し、4-(2-クロロエチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (150mg、0. 60ミリモル)、トリエチルアミン (0. 25ml、1. 79ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (108mg、0. 72ミリモル) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル、水を加え激しく攪拌した。析出物を濾

取して水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イルエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(80mg、収率31%)を得た。

5 融点 214-215℃。

#### 実施例684

4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

- 10 実施例653で製造した4-[2-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg、0.67ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸5mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを1mlずつ加えた。反応液を室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF15mlに溶解した。そこへ4-トリフルオロメチルベンジルアルコール(293mg、1.67ミリモル)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(270mg、1.67ミリモル)をDMF5mlに溶解し3時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注
- 15 ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=200/1)により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、微桃色粉末の4-[2-(2,3-ジヒドロ-6
- 20 -ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン])-1'-イル)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメチルベンジルエステル(324mg、収率88%)を得た。

MS 553 (M+H)<sup>+</sup>

融点 139.0-141.0℃。

対応する出発原料を用い、実施例 684 と同様にして、実施例 685 の化合物を製造した。

#### 実施例 685

4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

融点 137-139℃。

実施例 683 で製造した 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] ) -1'-イルエチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 684 と同様にして、実施例 686 ~ 実施例 689 の化合物を製造した。

#### 実施例 686

4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] ) -1'-イルエチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 4-クロロベンジルエステル

融点 178-179℃。

#### 実施例 687

4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] ) -1'-イルエチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル

融点 174-175℃。

#### 実施例 688

4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] ) -1'-イルエチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

融点 176-177℃。

#### 実施例 689

4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] ) -1'-イルエチル] ピペラジーン-1



ーカルボン酸4ービフェニルメチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 90–2. 05 (2H, m), 2. 15–2. 20 (2H, m), 2. 40–2. 80 (12H, m), 3. 45–3. 60 (4H, m), 3. 99 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 7. 31–7. 62 (10H, m)。

実施例680で製造した4ー(2, 3ージヒドロー6ーニトロースピロ [イミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2, 4'ーピペリジン]ー1'ーイルアセチル) ピペラジンー1ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステルを用い、実施例684と同様にして、実施例690の化合物を製造した。

#### 10 実施例690

4ー(2, 3ージヒドロー6ーニトロースピロ [イミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2, 4'ーピペリジン]ー1'ーイルアセチル) ピペラジンー1ーカルボン酸4ー(トリフルオロメチル) ベンジルエステル

融点 137–139℃。

#### 15 実施例691

1ー(2, 3ージヒドロー6ーニトロースピロ [イミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2, 4'ーピペリジン]ー1'ーイル)ー2ー[4ー(4ートリフルオロメチルベンジル) ピペラジンー1ーイル] エタノンの製造

実施例653で製造した4ー[2ー(2, 3ージヒドロー6ーニトロースピロ [イミダゾ [2, 1ーb] オキサゾールー2, 4'ーピペリジン]ー1'ーイル)ー2ーオキソエチル] ピペラジンー1ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステル (300mg、0. 67ミリモル) を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを1mlずつ加えた。室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール10mlに溶解し、氷冷下4ートリフルオロメチルベンズアルデヒド (0. 23ml、1. 67ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (105mg、1. 67ミリモル) 及び酢酸0. 1mlを加え、室温まで昇温し、終夜攪拌した。次いでこれに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え攪拌した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過

した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝50／1）により分離精製し、塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の1－（2，3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ［イミダゾ［2，  
5 1－b］オキサゾール－2，4’－ピペリジン］－1’－イル）－2－〔4－（4－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－1－イル］エタノン（226 mg、収率67%）を得た。

MS： 508 ( $M^+$ )

融点 145－147℃。

- 10 対応する出発原料を用い、実施例691と同様にして、実施例692の化合物を製造した。

#### 実施例692

- 1－（2，3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ［イミダゾ［2，1－b］オキサ  
ゾール－2，4’－ピペリジン］－1’－イル）－2－〔（4－フェニルベンジ  
15 ル）ピペラジン－1－イル］エタノン

融点187－188℃。

- 実施例680で製造した4－（2，3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ［イミ  
ダゾ［2，1－b］オキサゾール－2，4’－ピペリジン］－1’－イルアセチ  
ル）ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブチルエステルを用い、実施例69  
20 1と同様にして、実施例693及び実施例694の化合物を製造した。

#### 実施例693

- 1－（2，3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ［イミダゾ［2，1－b］オキサ  
ゾール－2，4’－ピペリジン］－1’－イルアセチル）－4－（4－トリフル  
オロメチルベンジル）ピペラジン

- 25 融点 195－197℃（分解）。

#### 実施例694

- 1－（2，3－ジヒドロ－6－ニトロスピロ［イミダゾ［2，1－b］オキサ  
ゾール－2，4’－ピペリジン］－1’－イルアセチル）－4－（4－フェニル  
ベンジル）ピペラジン

融点 226-227℃ (分解)。

#### 実施例 695

4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミドの製造

- 実施例 653 で製造した 4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300mg、0.67ミリモル) を塩化メチレン 5ml に溶解し、トリフル
- 10 オロ酢酸 10ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 1ml ずつ加えた。室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 10ml に溶解した。そこへ 4-アミノベンゾトリフル
- 15 ード (0.17ml、1.33ミリモル) 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (220mg、1.33ミリモル) を DMF 5ml に溶解し 3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の 4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミ
- 20 ダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-カルボン酸(4-トリフルオロメチルフェニル)アミド (213mg、収率 59%) を得た。

融点 153.0-155.0℃。

#### 25 実施例 696

2-{4-[(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ[イミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-オキシエチル]ピペラジン-1-イル}-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの製造

- 実施例 6 5 3 で製造した 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.67 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフル
- 5 オロ酢酸 10 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン及びトリエチルアミンを 1 ml ずつ加えた。室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を DMF 10 ml に溶解し、2-ブロモ-N- (4-トリフルオロメチルフェニル) アセタミド (207 mg、0.73 ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.28 ml、2.0 ミリモル) を加え、100℃で 2 時間
- 10 攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の 2- {4-
- 15 [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド (275 mg、収率 75%) 得た。

MS 552 (M+1)<sup>+</sup>

- 20 融点 133.0-135.0℃。

#### 実施例 6 9 7

2- [4- (ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル] -1- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) エタノンの製造

- 25 実施例 6 5 3 で製造した 4- [2- (2, 3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル) -2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (227 mg、0.50 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に

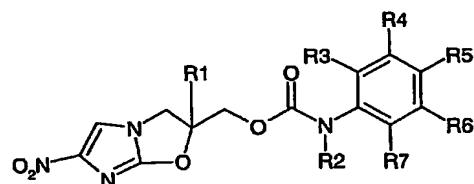
塩化メチレン及びトリエチルアミンを1 ml ずつ加えた。室温にて5分撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をDMF 5 ml に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml、1.52 mmol) 及び2-クロロベンゾオキサゾール (86  $\mu$ l、0.76 mmol) を加え、80°Cで2時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン-酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、淡黄色粉末の2-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル]-1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロスピロ [イミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2,4'-ピペリジン]-1'-イル) エタノン (99 mg、42%) を得た。

MS 467 ( $M^+$ )

融点 260.0-263.0°C (分解)。

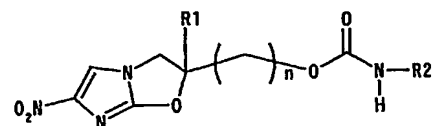
適当な出発原料を用い、上記実施例1-697と同様の方法により製造した化合物を下記表26-77に示す。

表 2 6



实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	mp(°C)
698	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	193-195
699	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	195-197.5
700	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	189-190
701	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	182-183
702	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	185-186
703	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	177.5 - 179
704	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-F	-H	-H	194-196
705	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	145-147
706	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	190.5-192
707	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-Cl	163-164
708	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	177-180
709	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	182-183.5
710	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	179-182
711	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-F	142 - 144
712	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	197 - 199
713	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CONH <sub>2</sub>	-H	-H	234 - 235 dec
714	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	151 - 152
715	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-COCH <sub>3</sub>	-H	-H	196 - 199
716	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H	-H	218 - 220 dec
717	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	112 - 114
718	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	132 - 134
719	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-H	-H	132 - 133
720	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	198.5 - 200
721	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	163.5 - 164.8
722	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	129 - 130
723	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	138 - 140
724	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	Morpholino-	-H	-H	223-225
725	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	Morpholino-	-H	-H	134-135
726	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NHCO-	-H	-H	197-198

表 2 7



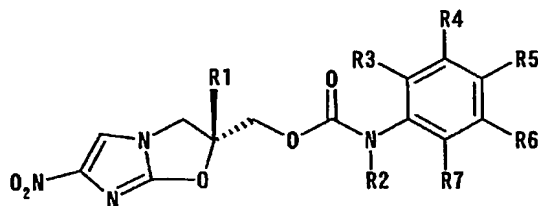
5

实施例	n	R1	R2	mp(°C) or 1H NMR
727	1	-H	-CH <sub>2</sub> Ph	143.5-145
728	1	-H	-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	187-188.5
729	1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	141 - 142
730	1	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	124 - 127
731	1	-CH <sub>3</sub>	-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	176 - 178
732	1	-CH <sub>3</sub>	-4-PYRIDYL	151 - 153 (dec)
733	1	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	163 - 165
734	1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	142 - 143
735	1	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	129 - 130
736	1	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	94 - 96
737	1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	DMSO-d <sub>6</sub> , 1.59(3H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.57(2H, t, J=6.0Hz), 4.07(2H, dd, J=11.1Hz, 27.6Hz), 4.27(2H, dd, J=7.6Hz, 9.9Hz), 6.47-6.59(1H, m), 8.13(1H, s)
	1	-H	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	DMSO-d <sub>6</sub> , 0.85(3H, t, J=6.9Hz), 1.00-1.45(12H, m), 2.90-2.98(2H, m), 4.06(1H, dd, J=6.8Hz, 10.8Hz), 4.25-4.46(3H, m), 5.48-5.66(1H, m), 7.28(1H, t, J=5.6Hz), 8.13(1H, s)
	2	-H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	86-88
	2	-CH <sub>3</sub>	Ph-	131-133
	2	-CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	127-127.5
742	2	-CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	124-125

10

15

表 2 8

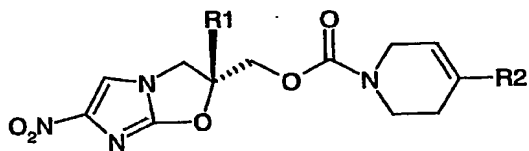


20

25

实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	mp(°C)
743	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Cl	-H	103 - 104
744	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-H	-H	-Cl	-H	-H	168 - 169
745	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	98 - 100
746	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-H	-H	147 - 150
747	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	140 - 141
748	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-H	111 - 113
749	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	114 - 116
750	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	87 - 89
751	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	161 - 165
752	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	-H	-H	-Cl	-H	-H	175 - 178

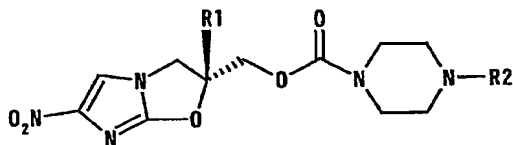
表 2 9



5

実施例	R1	R2	mp(°C)
753	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	165 - 166
754	-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	155 - 157
755	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	157 - 158
756	-CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> Ph-	100 - 101
757	-CH <sub>3</sub>	4-BrPh-	168 - 170
758	-CH <sub>3</sub>	4-FPh-	151 - 154

10 表 3 0



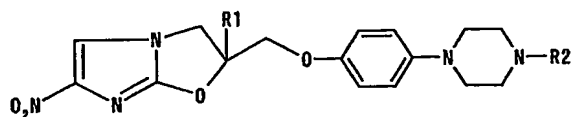
15

実施例	R1	R2	mp(°C)
759	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	151 - 153
760	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	143 - 144
761	-CH <sub>3</sub>	3-ClPh-	136 - 138
762	-CH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> Ph-	142 - 143
763	-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	163 - 164
764	-CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> Ph-	105 - 107
765	-CH <sub>3</sub>	4-FPh-	139 - 140
766	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	166 - 167
767	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> OCO-	186 - 188
768	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	205 - 206
769	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	133 - 134

20

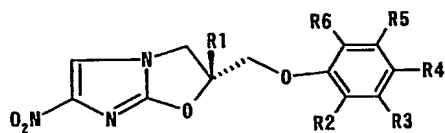


表 3 1



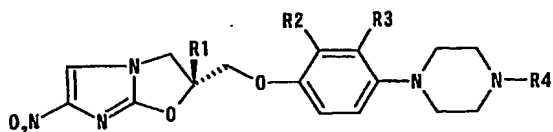
実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
770	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	228.8 - 232.2
771	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	236.2 - 237.4
772	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	CDCl <sub>3</sub> ; 1.76(3H, s), 3.03(4H, br), 3.62-3.67(4H, m), 4.01(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.2Hz), 4.48(1H, d, J=10.2Hz), 5.15(2H, s), 6.76-6.80(2H, m), 6.85-6.89(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s)
773	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	174.2 - 175
774	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	155.5 - 156.5
775	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> OCO-	155 - 159.8

表 3 2



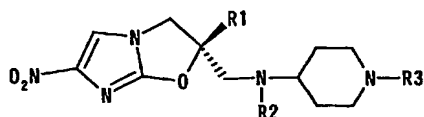
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
776	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	151 - 153.5
777	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-I	-H	-H	220 - 221
778	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	185 - 186.5
779	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	Morpholino-	-H	-H	233 - 240 dec
780	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	Piperidino-	-H	-H	217 - 218.5 dec

表 3 3



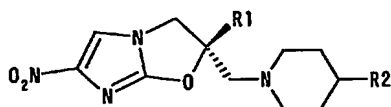
5	実施例	R1	R2	R3	R4	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
	781	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	230 - 231.5 dec
	782	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-CH <sub>3</sub>	201 - 204.5 dec
	783	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	258 - 259 dec
	784	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	207 - 208.4
	785	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-ClPh-	251 - 257 dec
	786	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	CH <sub>3</sub> CO-	206 - 207.5
	787	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	168.5 - 171
	788	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	t-BuOCO-	192 - 194.5
	789	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	178.5 - 180.5
10	790	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	t-BuOCO-	233 - 233.5 dec
	791	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	224.2 - 225.7
	792	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	213 - 216
	793	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	197.5 - 199
	794	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	198 - 201
	795	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	176 - 179
	796	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	153 - 155
	797	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	176 - 176.8
	798	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	196.5 - 197.5
	799	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	187 - 189
15	800	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> OCO-	180.5 - 182.5
	801	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> OCO-	185 - 187
	802	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> OCO-	171 - 171.5
	803	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	3,4-Cl <sub>2</sub> PhCH <sub>2</sub> OCO-	228 - 232 dec
	804	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhNHCO-	CDCl <sub>3</sub> : 1.76(3H, s), 2.30(6H, s), 2.61(2H, t, J=5.8Hz), 2.99-3.04(4H, m), 3.60-3.64(4H, m), 4.03(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.1Hz), 4.18(1H, d, J=10.1Hz), 4.22(2H, t, J=5.8Hz), 4.49(1H, d, J=10.2Hz), 6.76-6.81(2H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.55(1H, s)
20						

表 3 4



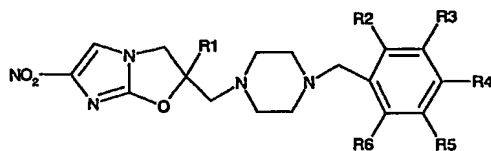
25	実施例	R1	R2	R3	mp(°C)
	805	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	127.2 - 129.7
	806	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	131.5 - 133.6
	807	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-NCPH-	149 - 152
	808	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	84.2 - 86.8
	809	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> OCO-	116.2 - 116.6

表 3 5



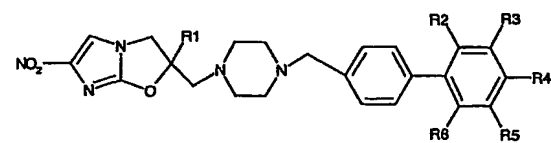
実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
5	810	-CH <sub>3</sub> -OPh	153.2 - 154.8 CDCl <sub>3</sub> ; 1.16-1.42(2H,m), 1.61(3H,s), 1.87-2.01(2H,m), 2.31-2.60(3H,m), 2.78-3.02(4H,m), 3.24-3.30(1H,m), 3.82(1H,d,J=8.1Hz), 3.91(1H,d,J=9.7Hz), 4.29(1H,d,J=9.7Hz), 6.54(2H,d,J=8.6Hz), 6.98-7.36(2H,d,J=8.6Hz), 7.54(1H,s)
	811	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> PhNH-	130 - 131.8
	812	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> Ph-	117.5 - 118.5
	813	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	146.5-147.5
	814	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhCH <sub>2</sub> -	177 - 179
	815	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhCO-	98 - 100
	816	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> PhCO-	119.4 - 120.7
	817	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPhO-	141 - 144
10	818	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhO-	89 - 91.7
	819	-CH <sub>3</sub> 3-CF <sub>3</sub> PhO-	171 - 174.7
	820	-CH <sub>3</sub> 4-NCPPhO-	124 - 128
	821	-CH <sub>3</sub> 4-FPhO-	113 - 115
	822	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> O-	138 - 140
	823	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhCH <sub>2</sub> O-	115 - 116.5
	824	-CH <sub>3</sub> 4-PhPhCH <sub>2</sub> O-	79 - 81
	825	-CH <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	80.8 - 83.9
	826	-CH <sub>3</sub> 4-PyridylCH <sub>2</sub> O-	77 - 79
	827	-CH <sub>3</sub> 3-PyridylCH <sub>2</sub> O-	101 - 102
	828	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	153 - 155
15	829	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhNHCO-	161 - 164
	830	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhCH <sub>2</sub> NHCO-	159 - 161
	831	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhNH-	148.5 - 150
	832	-CH <sub>3</sub> 4-NCPPhNH-	180.2 - 181.1 dec
	833	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhN(CH <sub>3</sub> )-	188.5 - 191
	834	-CH <sub>3</sub> 4-NCPPhN(CH <sub>3</sub> )-	161 - 164
	835	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> PhN(CH <sub>3</sub> )-	178.5 - 180
	836	-CH <sub>3</sub> (4-ClPh) <sub>2</sub> N-	

表 3 6



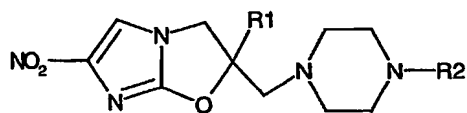
	実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or 1H NMR
5	837	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	158.5 - 160
	838	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	115 - 117.9
	839	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	126 - 129.2
	840	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	164 - 166
	841	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OPh	-H	-H	157 - 158.2
	842	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	147 - 151.9
	843	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	151 - 152.5
	844	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-3-PYRIDYL	-H	-H	140 - 143.8
	845	-CH <sub>3</sub>	-H	-Ph	-H	-H	-H	94.6 - 96.5
	846	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-H	-H	162 - 163.9
10	847	-CH <sub>3</sub>	-Ph	-H	-H	-H	-H	146.8 - 149
	848	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH=CHPh	-H	-H	178.5 - 181.8
	849	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	154 - 156.2
	850	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> , 1.59(3H, s), 2.34(4H, bs), 2.50-2.59(2H, m), 2.53(1H, d, J=14.8Hz), 2.67-2.76(2H, m), 2.85(1H, d, J=14.8Hz), 3.41(1H, d, J=12.9Hz), 3.47(1H, d, J=12.9Hz), 3.87(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 7.23-7.33(5H, m), 7.53(1H, s)
15	851	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> , 1.58(3H, s), 2.30(4H, br), 2.49-2.57(2H, m), 2.52(1H, d, J=14.9Hz), 2.65-2.73(2H, m), 2.84(1H, d, J=14.9Hz), 2.93(6H, s), 3.34(2H, d, J=3.50Hz), 3.86(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 6.67(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 7.52(1H, s)
	852	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> , 1.59(3H, s), 2.31(4H, br), 2.50-2.58(2H, m), 2.53(1H, d, J=14.8Hz), 2.65-2.74(2H, m), 2.84(1H, d, J=14.8Hz), 3.35(1H, d, J=13.0Hz), 3.41(1H, d, J=13.0Hz), 3.79(3H, s), 3.88(1H, d, J=9.7Hz), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 6.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.17(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, s)
20	853	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> Ph	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> , 1.61(3H, s), 2.30-2.73(9H, m), 2.84(1H, d, J=14.8Hz), 3.49(2H, s), 3.87(1H, d, J=9.7Hz), 3.95(2H, s), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 7.09-7.33(9H, m), 7.52(1H, s)

表 3 7



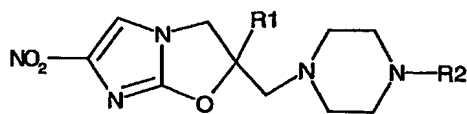
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or 1H NMR
854	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	176.8 - 181.3
855	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	111.8 - 114.8
856	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	183.3 - 186.6
857	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-Cl	123.5 - 125.3
858	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> ; 1.59(3H, s), 2.37(4H, bs), 2.51-2.61(2H, m), 2.54(1H, d, J=14.8Hz), 2.69-2.76(2H, m), 2.86(1H, d, J=14.8Hz), 3.44(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, d, J=13.1Hz), 3.88(1H, d, J=9.6Hz), 4.31(1H, d, J=9.6Hz), 7.29-7.36(3H, m), 7.39-7.47(2H, m), 7.51-7.60(4Hm), 7.53(1H, s)
859	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> ; 1.60(3H, s), 2.37-2.75(9H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.49(2H, s), 3.88(1H, d, J=9.6Hz), 4.30(1H, d, J=9.6Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.68(4H, s)
860	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> ; 1.60(3H, s), 2.38(4H, br), 2.55(1H, d, J=14.9Hz), 2.60(2H, br), 2.71-2.76(2H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.50(2H, s), 3.89(1H, d, J=9.7Hz), 4.30(1H, d, J=9.7Hz), 7.27(2H, d, J=6.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.1), 7.47-7.52(2H, m), 7.53(1H, s), 7.55-7.61(2H, m)

表 3 8



実施例	R1	R2	mp(°C)
5			
861	-CH <sub>3</sub>		134 - 138.8
862	-CH <sub>3</sub>		188.6 - 190.7
863	-CH <sub>3</sub>		127 - 131.5
10			
864	-CH <sub>3</sub>		156 - 158.6
865	-CH <sub>3</sub>		102.8-104.9
15			
866	-CH <sub>3</sub>		129 - 133
867	-CH <sub>3</sub>		164.0-168.5
868	-CH <sub>3</sub>		221.5 - 222.3
20			
869	-CH <sub>3</sub>		158 - 159.4
870	-CH <sub>3</sub>		105 - 107
871	-CH <sub>3</sub>		142 - 145.4

表 3 9



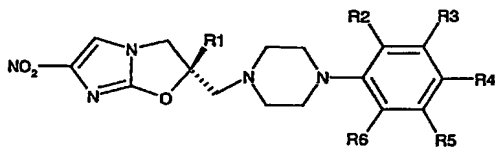
5

実施例	R1	R2	mp(°C)
872	-CH <sub>3</sub>		196 - 199.4
873	-CH <sub>3</sub>		102 - 104
874	-CH <sub>3</sub>		215.5 - 217
875	-CH <sub>3</sub>		195 - 197.8

10

表 4 0

15

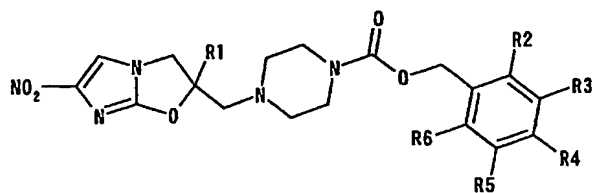


20

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
876	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	175.8 - 176.6
877	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	180.6 - 184.2
878	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-H	175 - 179.5
879	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	172 - 172.5
880	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	175 - 179.2
881	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	185 - 185.5
882	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	177 - 177.3
883	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	171.6 - 173.6
884	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	179.5 - 180.3
885	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H	170.5 - 171.2
886	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	-H	-H	248 - 252
887	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-F	191 - 192.2
888	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	206 - 207
889	-H	-H	-H	-F	-H	-H	178.5 - 179.5
890	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	211 - 211.5
891	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	183 - 183.5
892	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> ; 1.64(3H, s), 2.59-2.75(2H, m), 2.62(1H, d, J=15Hz), 2.80-2.95(2H, m), 2.93(1H, d, J=15Hz), 3.00-3.25(4H, m), 3.94(1H, d, J=10Hz), 4.35(1H, d, J=10Hz), 6.86(2H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
893	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-H	198.5 - 200.5

25

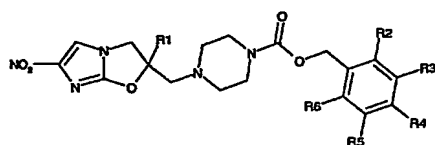
表 4 1



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
894	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	144.2 - 145.6
895	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	153 - 156.9
896	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	114.5 - 116.6
897	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Cl	-H	132.4 - 136.3
898	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-Cl	143.5 - 145
899	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-H	-H	151 - 152
900	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Ph	-H	-H	134 - 135.2
901	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	127 - 130.5
902	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	128 - 130
903	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	-H	128 - 131
904	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	142 - 145.5
905	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	132 - 135.3
906	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	117 - 118
907	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	117 - 118
908	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	106 - 108
909	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	143 - 145
910	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	127 - 130
911	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	144 - 145
912	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H	-H	126 - 127
913	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H	156 - 158
914	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	159 - 160
915	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CN	-H	-H	125 - 129
916	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-H	147 - 149
917	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	125 - 127
918	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	135 - 138
919	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	149 - 151
920	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-F	131 - 133
921	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	144 - 146
922	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	112 - 115
923	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	108 - 111
924	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-H	124 - 126
925	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	122 - 123
926	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	100 - 104
927	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-I	-H	-H	132 - 134
928	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	105 - 109
929	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CONH <sub>2</sub>	-H	-H	159 - 161
930	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-Cl	-H	148 - 149

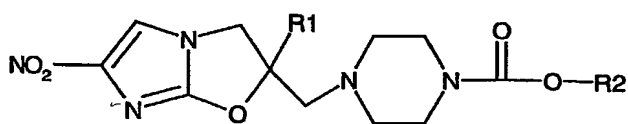


表 4 2



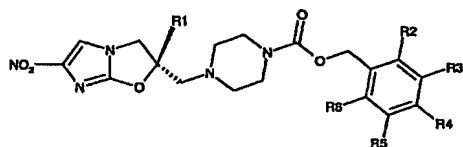
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or 1H NMR
5							CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.38-2.70(4H, bm), 2.56(1H, d, J=14.9Hz), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.41(4H, bs), 3.92(1H, d, J=9.7Hz), 4.28(1H, d, J=9.7Hz), 5.06(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.28-7.34(2H, m), 7.53(1H, s)
931	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.45-2.75(4H, bm), 2.58(1H, d, J=14.9Hz), 2.86(1H, d, J=14.9Hz), 3.20-3.60(4H, br), 3.94(1H, d, J=9.8Hz), 4.29(1H, d, J=9.8Hz), 5.15(2H, s), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, s), 7.61(1H, d, J=8.0Hz)
932	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> 1.59(3H, s), 2.30-2.70(4H, m), 2.56(1H, d, J=15Hz), 2.86(1H, d, J=15Hz), 3.10-3.55(4H, m), 3.91(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 5.03(2H, s), 5.30(1H, brs), 6.84(2H, d, J=8Hz), 7.24(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
933	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OH	-H	-H	CDCl <sub>3</sub> 1.61(3H, s), 2.35-2.70(4H, m), 2.56(1H, d, J=15Hz), 2.85(1H, d, J=15Hz), 3.05-3.55(4H, m), 3.69(2H, brs), 3.91(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 4.98(2H, s), 6.55(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, s)
934	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NH <sub>2</sub>	-H	-H	114 - 115
935	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Si-	-H	-H	124 - 127
936	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCONH-	-H	-H	

表 4 3



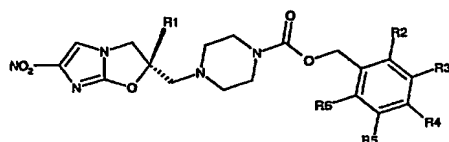
实施例	R1	R2	mp(°C)
937	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	143.5 - 144.6
938	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	118 - 119
939	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	121 - 123.3
940	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	121 - 122
941	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	127 - 128

表 4 4



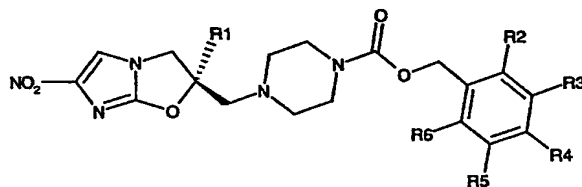
	实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or 1H NMR
5	942	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Cl	-H	83 - 85
	943	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-H	174 - 175
	944	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	187 - 188.5
	945	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	163.5 - 165.5
	946	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	172.5 - 174
10	947	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	128 - 129
	948	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	97 - 98
	949	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-F	-H	115 - 116
	950	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-F	-F	101 - 103
	951	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-H	-F	-H	85 - 87
	952	-CH <sub>3</sub>	-F	-F	-F	-F	-F	143 - 144
	953	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-F	-H	-F	92 - 95
	954	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-H	-H	-F	144 - 146
	955	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H	-H	-F	169 - 170
	956	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-F	178 - 182
15	957	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-F	-H	112 - 115
	958	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	78 - 80
	959	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-F	175 - 176
	960	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-H	-H	166 - 167
	961	-H	-H	-H	-F	-H	-H	121.5 - 122
	962	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	112.9 - 116.7
	963	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	105.5 - 106
	964	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	97.5 - 98
	965	-H	-H	-H	-H	-F	-H	93 - 94
	966	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCHF <sub>2</sub>	-H	-H	134 - 135
20	967	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-OCH <sub>3</sub>	-F	71 - 74
	968	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-OCHF <sub>2</sub>	-F	84 - 86
	969	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-OCHF <sub>2</sub>	-H	85 - 87
	970	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	180 - 181
	971	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	185 - 187
	972	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	172 - 173
	973	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-H	-H	76 - 80
	974	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-H	139 - 140

表 4 5



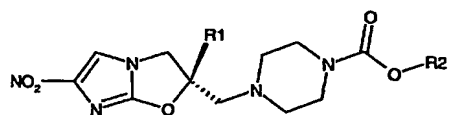
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
5							CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.40-2.75(4H, m), 2.57(1H, d, J=15Hz), 2.87(1H, d, J=15Hz), 3.05-3.50(4H, m), 3.92(1H, d, J=10Hz), 4.28(1H, d, J=10Hz), 4.40(2H, q, J=8Hz), 5.02(2H, s), 6.40(2H, d, J=8Hz), 7.21(2H, dd, J=8,2Hz), 7.39(1H, d, J=2Hz), 7.53(1H, s)
975	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-Cl	-H	CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.40-2.70(4H, m), 2.59(1H, d, J=15Hz), 2.87(1H, d, J=15Hz), 3.10-3.55(4H, m), 3.96(1H, d, J=10Hz), 4.30(1H, d, J=10Hz), 5.13(2H, s), 6.53(1H, t, J=73Hz), 7.10-7.30(2H, m), 7.42(1H, s), 7.55(1H, s)
976	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCHF <sub>2</sub>	-Cl	-H	CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.40-2.65(4H, m), 2.59(1H, d, J=15Hz), 2.86(1H, d, J=15Hz), 3.00-3.50(4H, m), 3.96(1H, d, J=10Hz), 4.29(1H, d, J=10Hz), 5.14(2H, s), 6.59(1H, t, J=73Hz), 7.17(1H, m), 7.39(1H, m), 7.55(1H, s)
10							
977	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-OCHF <sub>2</sub>	-F	

表 4 6



实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
15							
978	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	139.8 - 141.7
20							
979	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Cl	-H	108 - 111
980	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	185 - 186
981	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H	115 - 115.5
982	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	91 - 91.5
983	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-SCF <sub>3</sub>	-H	-H	136.5 - 137
984	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-Cl	-H	72.5 - 73
985	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>	178.5 - 179

表 4 7



実施例	R1	R2	mp(°C)
5	986	-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	101 - 103
	987	-CH <sub>3</sub> -cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	189.6 - 191.6
	988	-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	123.5 - 124
	989	-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	138 - 138.5
	990	-CH <sub>3</sub> (E)-3,4-Cl <sub>2</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	145 - 148
10	991	-CH <sub>3</sub> (E)-4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	124 - 125
	992	-CH <sub>3</sub> (E)-4-CF <sub>3</sub> OPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	60 - 61
	993	-H (E)-4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	113 - 114
	994	-H (E)-4-ClPhC(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -	109 - 110
	995	-H (Z)-4-ClPhC(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -	95 - 96
	996	-CH <sub>3</sub> (E)-4-CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	132 - 133
	997	-CH <sub>3</sub> (Z)-4-CF <sub>3</sub> PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	138 - 140
	998	-CH <sub>3</sub> (E)-3-CF <sub>3</sub> -4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	147 - 149
	999	-CH <sub>3</sub> (E)-4-FPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	155 - 156
	1000	-CH <sub>3</sub> (E)-4-CF <sub>3</sub> PhCH=C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	122 - 123
	1001	-CH <sub>3</sub> (4-CF <sub>3</sub> Ph) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> -	145 - 146
	1002	-CH <sub>3</sub> 4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	150 - 151
	1003	-CH <sub>3</sub> 4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	96 - 97
	1004	-CH <sub>3</sub> 4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	78 - 82
	1005	-CH <sub>3</sub> 4-ClPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	138 - 139
15	1006	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	46 - 48
	1007	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	118 - 120
	1008	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	104 - 108
	1009	-CH <sub>3</sub> 4-CF <sub>3</sub> OPhN(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	102 - 104
			CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.02-2.10(3H, m), 2.57(1H, d, J=14.9Hz), 2.40-2.73(4H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.06-3.62(4H, m), 3.93(1H, d, J=9.7Hz), 4.29(1H, d, J=9.7Hz), 4.76(2H, m), 5.87(1H, dt, J=1.3Hz, 6.7Hz), 7.23-7.37(4H, m), 7.54(1H, s)
20	1010	-CH <sub>3</sub> (E)-4-ClPhC(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -	CDCl <sub>3</sub> 1.62(3H, s), 2.02-2.10(3H, m), 2.58(1H, d, J=14.9Hz), 2.35-2.72(4H, m), 2.86(1H, d, J=14.9Hz), 3.04-3.56(4H, m), 3.94(1H, d, J=9.8Hz), 4.30(1H, d, J=9.8Hz), 4.46(2H, m), 5.66(1H, dt, J=1.4Hz, 7.0Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.23-7.35(2H, m), 7.53(1H, s)
	1011	-CH <sub>3</sub> (Z)-4-ClPhC(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -	

表 4 8

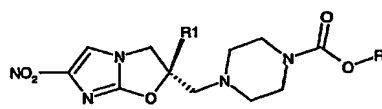
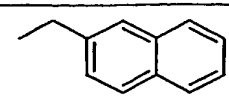
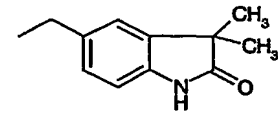
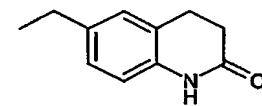
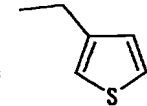
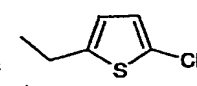
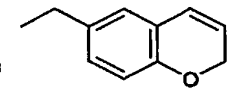
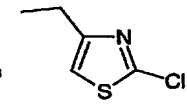
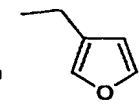
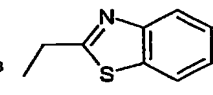
				
实施例	R1	R2	mp(°C)	
5	1012	-CH <sub>3</sub>		80 - 85
	1013	-CH <sub>3</sub>		120 - 140
	1014	-CH <sub>3</sub>		189 - 190
10	1015	-CH <sub>3</sub>		196.1 - 199.1
	1016	-CH <sub>3</sub>		137.4 - 139.2
	1017	-CH <sub>3</sub>		71 - 76.4
15	1018	-CH <sub>3</sub>		121.1 - 122.1
	1019	-CH <sub>3</sub>		177.1 - 178.9
	1020	-CH <sub>3</sub>		158.5 - 160.4

表 4 9

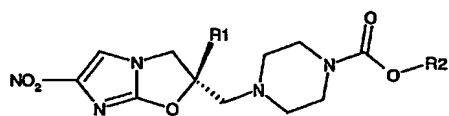
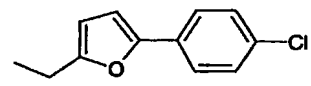
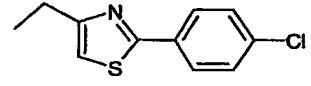
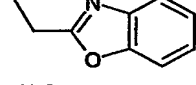
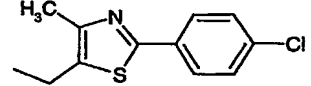
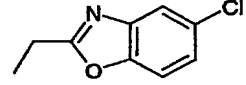
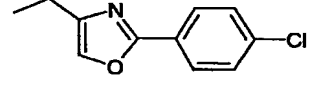
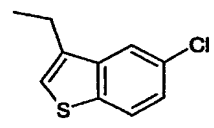
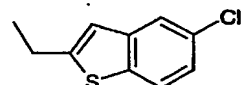
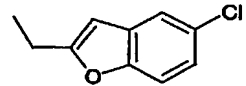
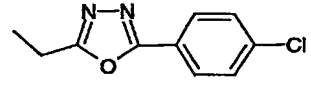
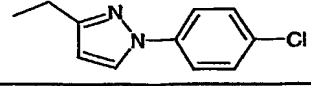
				
実施例	R1	R2	mp(°C)	
5				
1021	-CH <sub>3</sub>		193.4 - 195.9	
1022	-CH <sub>3</sub>		203.6 - 204.9	
1023	-CH <sub>3</sub>		89.7 - 91.8	
10				
1024	-CH <sub>3</sub>		185.2 - 187.5	
1025	-CH <sub>3</sub>		93.6 - 96.5	
1026	-CH <sub>3</sub>		215.3 - 216.4	
15				
1027	-CH <sub>3</sub>		180.7 - 182.3	
1028	-CH <sub>3</sub>		170.2 - 170.6	
1029	-CH <sub>3</sub>		134.3 - 135.7	
20				
1030	-CH <sub>3</sub>		83.6 - 86.3	
1031	-CH <sub>3</sub>		191.8 - 192.9	

表 5 0

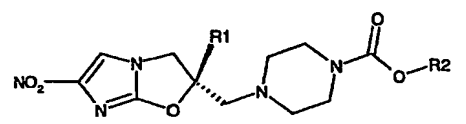
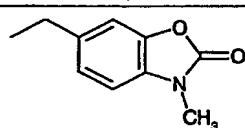
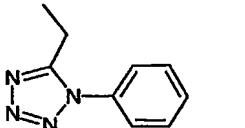
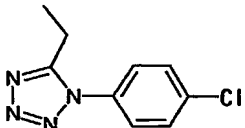
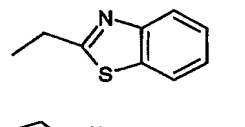
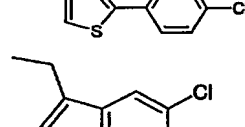
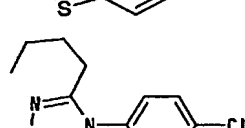
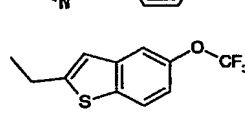
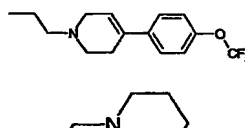


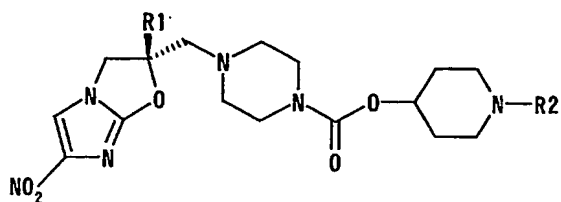
				
实施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR	
5	1032	-CH <sub>3</sub> 	174.3 - 179.2	
	1033	-CH <sub>3</sub> 	108.9 - 113.1	
10	1034	-CH <sub>3</sub> 	193.5 - 194.7	
	1035	-H 	152 - 153.5	
15	1036	-H 	190.3 - 191.2	
	1037	-H 	177.5 - 180.9	
20	1038	-CH <sub>3</sub> 	127.5 - 128.1	
	1039	-CH <sub>3</sub> 	140 - 141.5	
25	1040	-CH <sub>3</sub> 	114 - 117	
	1041	-CH <sub>3</sub> 	CDCl <sub>3</sub> 1.40-1.62(5H, m), 1.80-1.93(2H, br), 2.46-2.64(13H, m), 2.87(1H, d, J=14.9Hz), 3.37(4H, br), 3.92(1H, d, J=9.7Hz), 4.20(2H, t, J=6.1), 7.53(1H, s)	

表 5 1



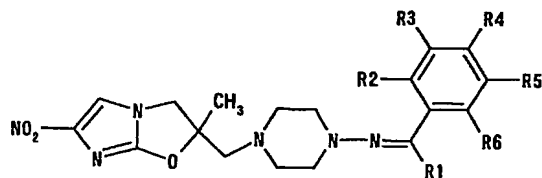
5

10

実施例	R1	R2	mp(°C)
1042	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	160.5 - 161.4
1043	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	158.6 - 160.6
1044	-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OPh-	138.5 - 139.5
1045	-CH <sub>3</sub>	Ph-	163 - 163.5
1046	-CH <sub>3</sub>	4-FPh-	159 - 160
1047	-CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> -	141.5 - 142
1048	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	177 - 178
1049	-CH <sub>3</sub>	4-NCPH-	158 - 159
1050	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	144 - 145
1051	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	95.5 - 97
1052	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	143 - 143.5
1053	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCO-	160.5 - 162.4
1054	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCO-	218 - 220.3
1055	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	169.8 - 172.7

表 5 2

15



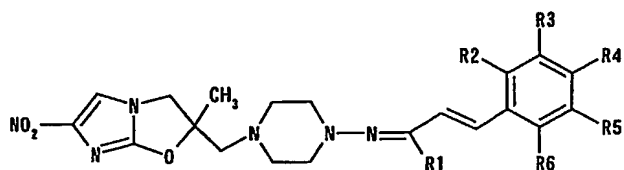
20

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Mp(°C)
1056	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	215.3 - 217.8
1057	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	219.2 - 221.3
1058	-H	-F	-H	-Br	-H	-H	198.8 - 200.5
1059	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	199 - 199.5
1060	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	180.2 - 184.1
1061	-H	-F	-F	-F	-H	-H	188.5 - 189.2
1062	-H	-H	-F	-F	-F	-H	191.7 - 192.6
1063	-H	-F	-H	-Cl	-H	-H	202.8 - 203.3

25



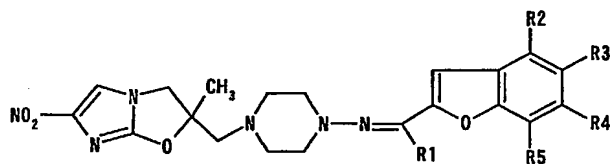
表 5 3



5

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1064	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	214.2 - 214.8
1065	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	204.1 - 205.7
1066	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	127.8 - 131.8
1067	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	204.2 - 205.3
1068	-H	-H	-H	-F	-H	-H	199.2 - 200.2

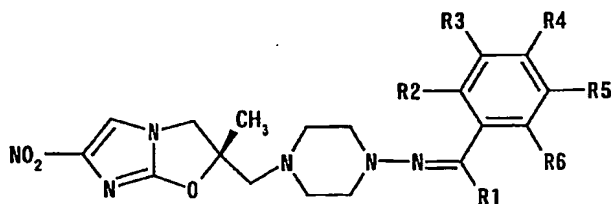
10 表 5 4



15

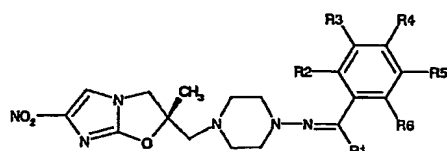
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	mp(°C)
1069	-H	-H	-Cl	-H	-H	164.6 - 165.9
1070	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	194.9 - 196
1071	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	211.7 - 212.1
1072	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	182.9 - 185.9

表 5 5



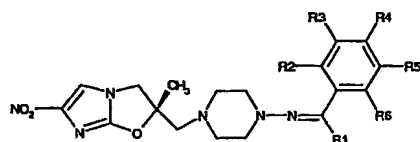
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1073	-H	-H	-H	-F	-H	-H	202.5 - 203.1
1074	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	205.4 - 206.4
1075	-H	-H	-H	-Cl	-H	-Cl	162.7 - 164
1076	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	233.7 - 236.2
1077	-H	-H	-H	-1-PYRRYL	-H	-H	249.1 - 249.7
1078	-H	-H	-H	-Ph	-H	-H	211.6 - 212
1079	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	-H	202.2 - 203.9
1080	-H	-H	-H	-Br	-H	-H	224.4 - 226.2
1081	-H	-H	-H	-OC <sub>6</sub> H <sub>17</sub>	-H	-H	156.8 - 158.3
1082	-H	-H	-H	-CN	-H	-H	197.8 - 198.7
1083	-H	-H	-H	-OPh	-H	-H	198.1 - 200.1
1084	-H	-H	-F	-F	-F	-H	193.8 - 196
1085	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	177.9 - 178.3
1086	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	175.7 - 178.2
1087	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	200.2 - 202.3
1088	-H	-H	-H	-Cl	-F	-H	197.2 - 199.2
1089	-H	-H	-H	-Br	-H	-F	206.1 - 207.4
1090	-H	-H	-H	-F	-F	-F	174 - 174.7
1091	-H	-H	-H	-Cl	-H	-F	202.8 - 203.7
1092	-H	-H	-H	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H	-H	162.2 - 165.1
1093	-H	-H	-H	-N(Ph) <sub>2</sub>	-H	-H	182.6 - 186.4
1094	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	223.5 - 224.5
1095	-H	-H	-H	-I	-H	-H	217 - 221.1
1096	-H	-H	-H	-1-(1,2,4-triazolyl)	-H	-H	200.6 - 202.3

表 5 6



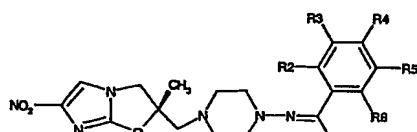
	实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
5	1097	-H	-H	-H	-H	-H	-H	370
	1098	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	404
	1099	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	404
	1100	-H	-F	-H	-H	-H	-H	388
	1101	-H	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	412
10	1102	-H	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H	415
	1103	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	438
	1104	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	438
	1105	-H	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-H	426
	1106	-H	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	414
	1107	-H	-Cl	-Cl	-H	-Cl	-H	472
	1108	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-Cl	472
	1109	-H	-H	-H	-H	-OPh	-H	462
	1110	-H	-H	-F	-H	-H	-F	406
	1111	-H	-F	-H	-F	-H	-H	406
15	1112	-H	-H	-H	-F	-F	-H	406
	1113	-H	-H	-F	-H	-F	-H	406
	1114	-H	-H	-H	-F	-F	-F	424
	1115	-H	-H	-F	-H	-F	-F	424
	1116	-H	-F	-H	-H	-F	-F	424
	1117	-H	-H	-F	-F	-H	-F	424
	1118	-H	-F	-H	-F	-H	-F	424
	1119	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	454
	1120	-H	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	398
	1121	-H	-H	-H	-H	-Br	-H	448
20	1122	-H	-Br	-H	-H	-H	-H	448
	1123	-H	-H	-H	-H	-F	-F	406
	1124	-H	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	438
	1125	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	-H	414
	1126	-H	-H	-H	-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H	-H	442
	1127	-H	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	476
	1128	-H	-H	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	415
	1129	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	454
	1130	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	438
	1131	-H	-Cl	-H	-H	-Cl	-H	438
25	1132	-H	-H	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub>	-H	428
	1133	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H	-H	-H	415
	1134	-H	-H	-H	-H	-F	-H	388
	1135	-H	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	438
	1136	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	395
	1137	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	400
	1138	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	430
	1139	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	430
	1140	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	430

表 5 7



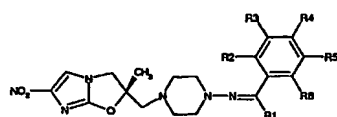
	実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
5	1141	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	430
	1142	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	460
	1143	-H	-H	-Cl	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	449
	1144	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-NO <sub>2</sub>	445
	1145	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	445
10	1146	-H	-H	-H	-H	-Ph	-H	446
	1147	-H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	463
	1148	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	384
	1149	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	398
	1150	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	398
	1151	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	384
	1152	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	398
	1153	-H	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	384
	1154	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	398
	1155	-H	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	428
15	1156	-H	-H	-H	-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-H	428
	1157	-H	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	427
	1158	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	398
	1159	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	412
	1160	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	428
	1161	-H	-H	-H	-CH=CHPh(trans)	-H	-H	472
	1162	-H	-H	-H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	413
	1163	-H	-H	-Br	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	478
	1164	-H	-H	-H	-F	-H	-Cl	422
	1165	-H	-H	-Br	-H	-H	-F	466
20	1166	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	418
	1167	-H	-H	-H	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	426
	1168	-H	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	508
	1169	-H	-F	-F	-F	-F	-F	460
	1170	-H	-H	-H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	443
	1171	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	582
	1172	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	582
	1173	-H	-H	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	414
	1174	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-H	476
	1175	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-OCH <sub>3</sub>	-H	506
25	1176	-H	-H	-H	-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	430
	1177	-H	-H	-H	-OCHF <sub>2</sub>	-H	-H	436
	1178	-H	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	428
	1179	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-Br	-H	478
	1180	-H	-H	-H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	441
	1181	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-F	-H	418
	1182	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	414
	1183	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	418
	1184	-H	-Cl	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	449

表 5 8



实例例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS
5	1185	-H	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	458
	1186	-H	-H	-H	-OCO CH <sub>3</sub>	-H	458
	1187	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	475
	1188	-H	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	416
	1189	-H	-H	-H	-Cl	-H	449
10	1190	-H	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	448
	1191	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> Ph	506
	1192	-H	-H	-H	-Cl	-CF <sub>3</sub>	472
	1193	-H	-I	-H	-H	-H	496
	1194	-H	-H	-H	-H	-SCF <sub>3</sub>	470
	1195	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	460
	1196	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	430
	1197	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	428
	1198	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	430
	1199	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	460
15	1200	-H	-OCHF <sub>2</sub>	-H	-H	-H	436
	1201	-H	-H	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	508
	1202	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	428
	1203	-H	-H	-H	-OH	-H	386
	1204	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-OCH <sub>3</sub>	446
	1205	-H	-H	-H	-OH	-H	402
	1206	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	400
	1207	-H	-F	-H	-H	-F	406
	1208	-H	-H	-H	-3-PYRIDYL	-H	447
	1209	-H	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> Ph	-Cl	510
	1210	-H	-H	-H	-2-THIENYL	-H	452
	1211	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	460
	1212	-H	-H	-H	-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-H	452
	1213	-H	-H	-H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> O-	-H	426
	1214	-H	-H	-H	Pyrrolidinyl-	-H	439
20	1215	-H	EtOCOCH <sub>2</sub> O-	-H	-H	-H	472
	1216	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	cyclo-C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> O-	484
	1217	-H	-H	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> O-	-H	-H	504
	1218	-H	-H	-H	Imidazolyl-	-H	436
	1219	-H	-H	-H	Piperidino-	-H	453
	1220	-H	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	-H	514
	1221	-H	-H	-H	4-CH <sub>3</sub> OPh-	-H	476
	1222	-H	-H	-H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	-H	471
	1223	-H	-H	-H	Morpholino-	-NO <sub>2</sub>	500
	1224	-H	-H	-H	Piperidino-	-NO <sub>2</sub>	498
25	1225	-H	-H	-H	4-FPh-	-H	464
	1226	-H	-H	-H	4-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> Ph-	-H	572
	1227	-H	-H	-H	3,4-F <sub>2</sub> Ph-	-H	482
	1228	-H	-H	-H	4-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph-	-H	502
	1229	-H	-H	-H	3-Cl-4-FPh-	-H	498

表 5 9



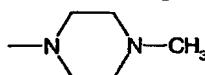
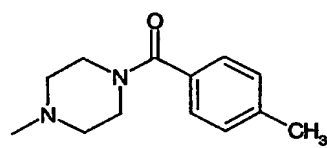
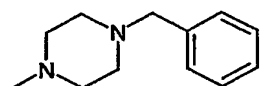
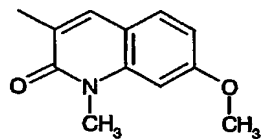
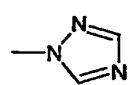
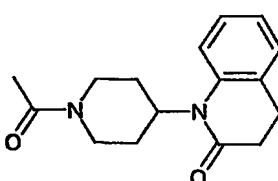
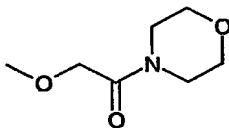
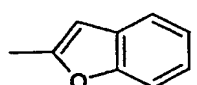
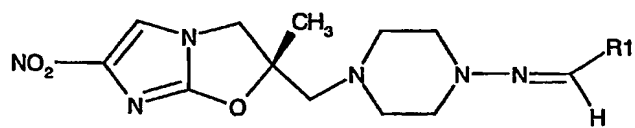
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS	
5	1230	-H	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-H	-H	530
	1231	-H	-H	-H	4-CH <sub>3</sub> Ph-	-H	-H	460
	1232	-H	-H	-H	4-NCPh-	-H	-H	471
	1233	-H	-H	-H	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> Ph-	-H	-H	506
	1234	-H	-OCH <sub>2</sub> O-	-H	-H	-H	-H	414
	1235	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> O-	-H	-Cl	448	
	1236	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> O-	-H	-H	414	
	1237	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> O-	-OCH <sub>3</sub>	-H	444	
	1238	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> O-	-H	459	
	1239	-H	-H	-H		-F	-H	486
10	1240	-H	-H		-H	-H	-NO <sub>2</sub>	617
	1241	-H	-H		-H	-H	-NO <sub>2</sub>	589
	1242	-H	-H		-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	587
15	1243	-H	-H	-H		-H	-H	437
	1244	-H	-H	-H		-H	-H	626
	1245	-H	-H	-H		-H	-H	513
25	1246	-H	-H	-H		-H	-H	486

表 6 0

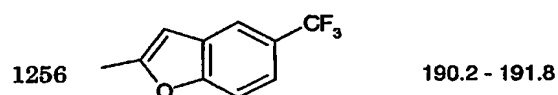
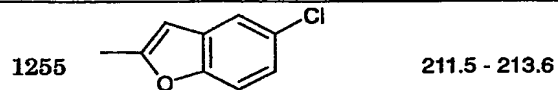
実施例	R1	mp(°C) or MS
5		
1247		174.1 - 175.8
1248		201.9 - 203
10		
1249		218.8 - 220.1
1250		156 - 159.3
15		
1251		386
1252		496
1253		513
20		
1254		440

表 6 1

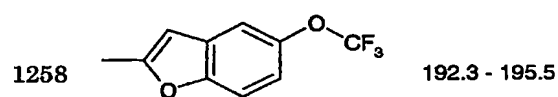
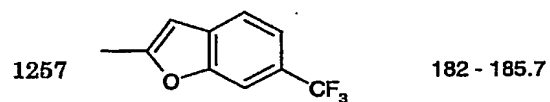


実施例	R1	mp(°C)
-----	----	--------

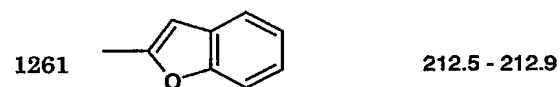
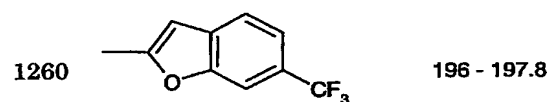
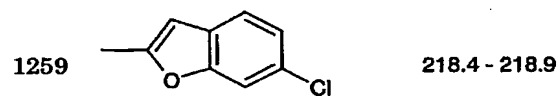
5



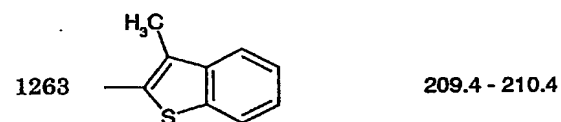
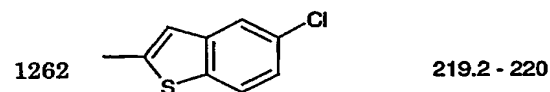
10



15



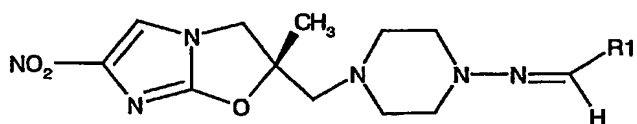
20



25



表 6 2



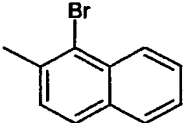
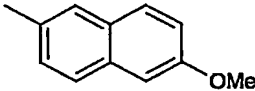
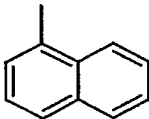
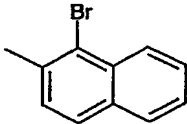
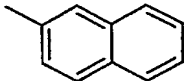
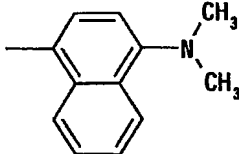
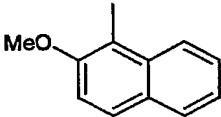
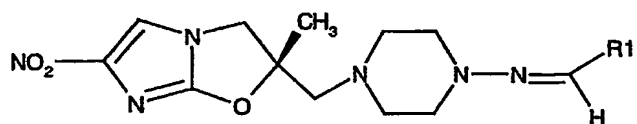
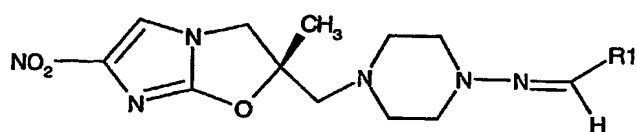
5	実施例 R1	mp(°C) or MS
10	1264 	205.4 - 206.6
	1265 	214.7 - 215.2
	1266 	420
15	1267 	498
	1268 	420
	1269 	463
20	1270 	450

表 6 3



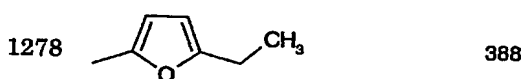
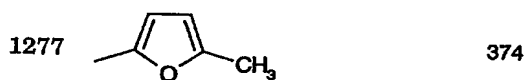
実施例	R1	mp(°C) or MS
5	1271	227.6 - 228.3
	1272	428
	1273	494
10	1274	376
	1275	374

表 6 4

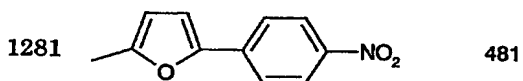
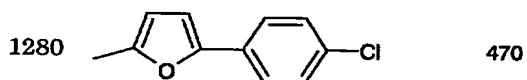
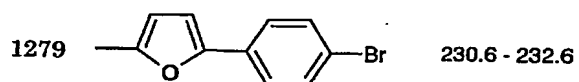


実施例	R1	mp(°C) or MS
-----	----	--------------

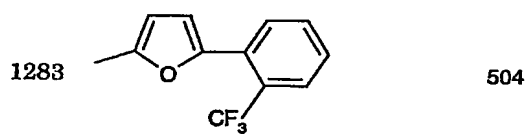
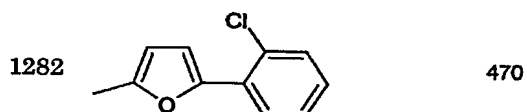
5



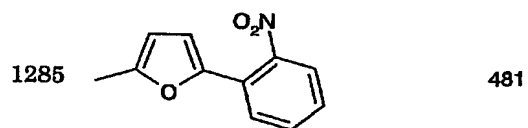
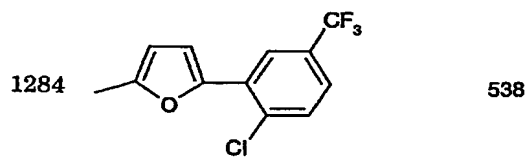
10



15

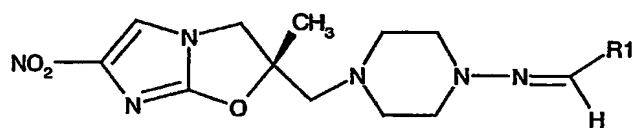


20



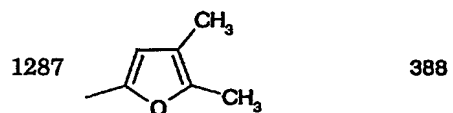
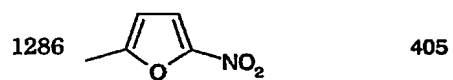
25

表 6 5



実施例 R1	mp(°C) or MS
--------	--------------

5



10

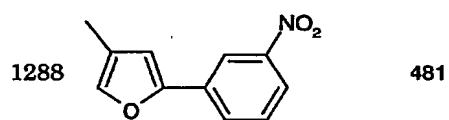
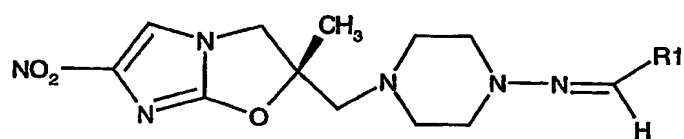
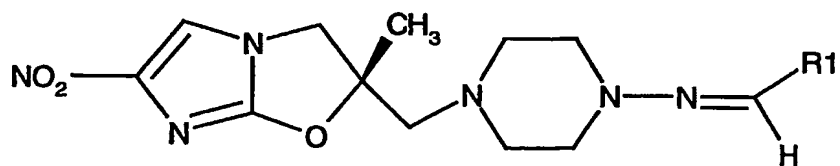


表 6 6



実施例	R1	mp(°C) or MS
5	1289	376
	1290	217.8 - 218.5
10	1291	213.2 - 215.6
	1292	536
	1293	421
15	1294	390
	1295	410
20	1296	404
	1297	524
	1298	524
25	1299	468

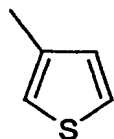
表 6 7



5

実施例	R1	mp(°C) or MS
-----	----	--------------

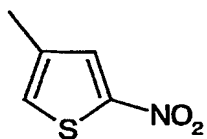
1300



376

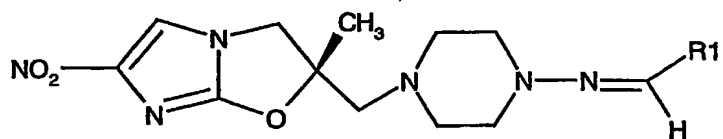
10

1301



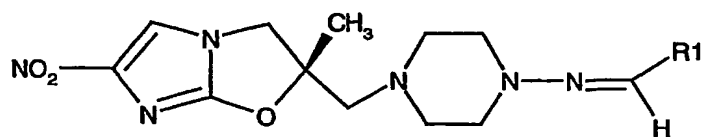
421

表 6 8



実施例	R1	mp(°C) or MS
5		
1302		371
1303		371
10		
1304		371
1305		447
1306		465
15		
1307		515
1308		531
20		
1309		483
1310		461
25		
1311		507
1312		481

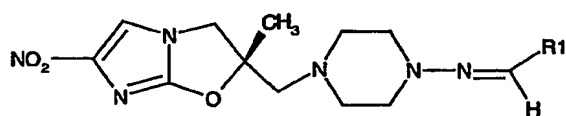
表 6 9



	实施例	R1	mp(°C) or MS
5	1313		437
	1314		453
10	1315		437
	1316		453
	1317		427
15	1318		449
	1319		449
20	1320		439
	1321		465
	1322		461
25	1323		477
	1324		531



表 7 0



	実施例	R1	mp(°C) or MS
5	1325		507
	1326		481
	1327		499
10	1328		453
	1329		437
	1330		377
15	1331		189.4 - 190.6
	1332		498
	1333		453
	1334		483
20	1335		487
	1336		201.2 - 203.5

表 7 1

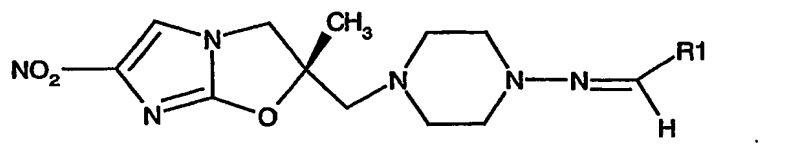
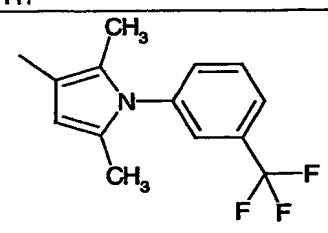
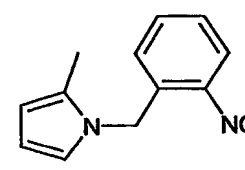
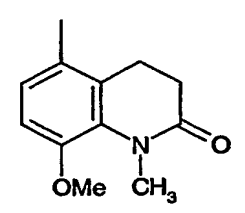
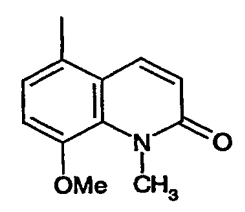
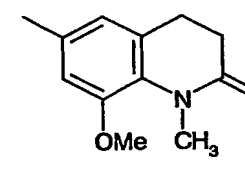
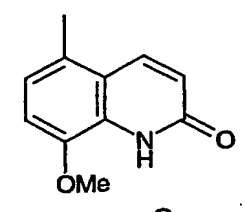
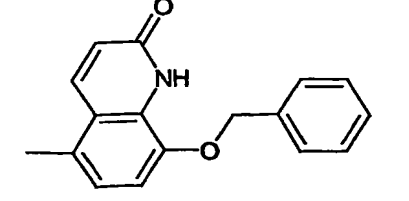
		
実施例	R1	mp(°C) or MS
5		531
10		494
15		483
15		481
20		469
25		467
25		543

表 7 2

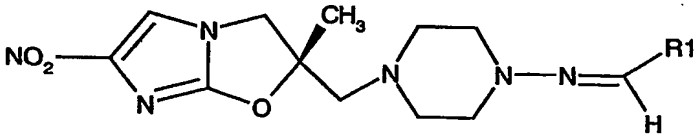
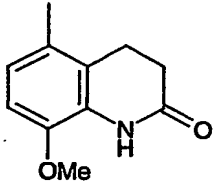
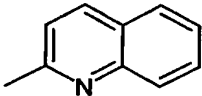
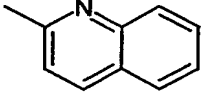
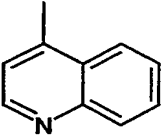
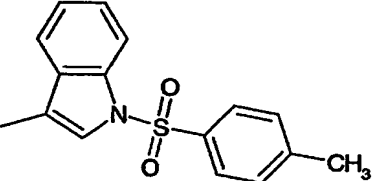
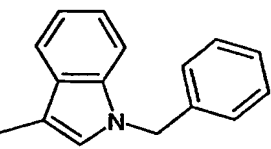
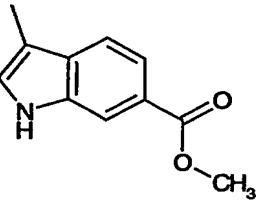
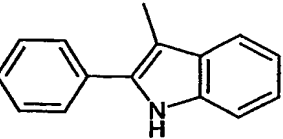
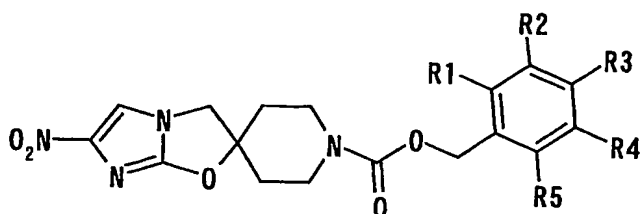
		
実施例	R1	mp(°C) or MS
5		469
10		220.6 - 220.9
		421
		421
15		563
20		499
		467
25		485

表 7 3

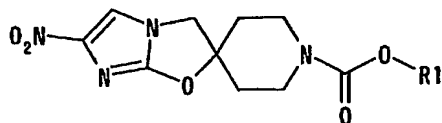
5	実施例 R1	mp(°C) or MS
	1352	153.1 - 157.5
	1353	492
10	1354	416
	1355	533
15	1356	410
	1357	487
20	1358	188.6 - 190.6
	1359	440
	1360	454
25	1361	412

表 7 4



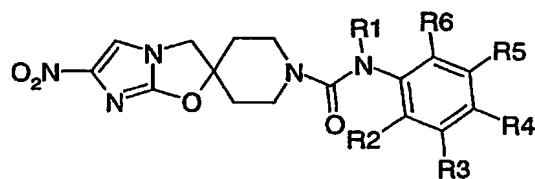
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	mp(°C)
1362	-H	-H	-F	-H	-H	187 - 188
1363	-H	-H	-Cl	-H	-H	183 - 184
1364	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	169 - 170
1365	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	174 - 175
1366	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	208 - 209
1367	-F	-F	-H	-H	-H	184 - 185
1368	-H	-F	-F	-H	-H	185 - 186
1369	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	183 - 184.5
1370	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	181 - 182
1371	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	175 - 176
1372	-Cl	-H	-H	-H	-H	173 - 174.5
1373	-H	-Cl	-H	-H	-H	173 - 174
1374	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	184 - 186
1375	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	188 - 190
1376	-H	-H	-Ph	-H	-H	187 - 188
1377	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	183 - 184
1378	-F	-F	-F	-F	-F	235 - 237
1379	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	177 - 179
1380	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-H	201 - 202
1381	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	183 - 185
1382	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	190 - 191
1383	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	188 - 189

表 7 5



実施例	R1	mp(°C)
1384	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	251-253
1385	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	233-235
1386	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	219-220
1387	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	198-200
1388	PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	180-181
1389	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	186-187.5
1390	(Ph) <sub>2</sub> CH-	202-204
1391	Ph-	242-244
1392	2-NaphthylCH <sub>2</sub> -	173.5-174.5
1393	4-PyridylCH <sub>2</sub> -	163-164
1394	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	198-200
1395	(4-ClPh) <sub>2</sub> CH-	238-240
1396	4-CH <sub>3</sub> Ph-	230-231
1397	4-CH <sub>3</sub> OPh-	248-250
1398	2-BocNHPhCH <sub>2</sub> -	144-145
1399	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	1.80-2.00 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 5H), 3.68 (t, 2H, J = 4.5Hz), 3.95-4.20 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 4.5Hz), 7.54 (s, 1H)
1400		1.46 (s, 9H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J = 5Hz), 3.25-3.45 (m, 6H), 3.90-4.10 (m, 4H), 4.24 (t, 2H, J = 5Hz), 7.54 (s, 1H)
1401		1.80-1.95 (m, 2H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 4H), 2.63-2.81 (m, 2H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.85-4.25 (m, 6H), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.54 (s, 1H)

表 7 6

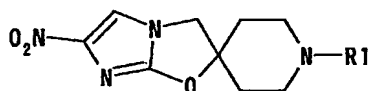


5

実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	mp(°C)
1402	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	249 - 252(dec.)
1403	-H	-H	-H	-F	-H	-H	238 - 240(dec.)
1404	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	215 - 217
1405	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	231 - 233
1406	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	>300
1407	-H	-H	-F	Morpholino-	-H	-H	240 - 245(dec.)
1408	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-H	>300
1409	-H	-H	-Cl		-H	-H	205 - 207
1410	-H	-H	-H		-H	-H	246 - 250(dec.)
1411	-H	-H	-F		-H	-H	220 - 225(dec.)

10

15 表 7 7



実施例	R1	Mp(°C)
1412	PhCO-	178-180
1413	PhCH <sub>2</sub> CO-	170-171
1414	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	160.5-162
1415	PhOCH <sub>2</sub> CO-	203-205
1416	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CO-	214-215
1417	4-CF <sub>3</sub> PhCO-	165-166
1418	PhCH <sub>2</sub> -	249-251(dec.)
1419	4-PhPhCH <sub>2</sub> -	262-264(dec.)
1420		195-197(dec.)
1421		226-227(dec.)

20

25

## 実施例 1 4 2 2

(S) - 1 - (2-ブromo-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3- {4- [1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール

- 5 (R) - 2-ブromo-4-ニトロ-1- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾール (485 mg、1.75 mmol)、1- [1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン (720 mg、2.19 mmol)、およびエタノール (10 ml) の混合物を 50°C にて 8 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 20/1) により精製し、黄色アモルファスの (S) - 1 - (2-ブromo-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-メチル-3- {4- [1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール (792 mg、収率 77%) を得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

- 15 1.13 (3H, s), 1.50-1.75 (2H, m), 1.81-2.00 (2H, m), 2.35 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2.40-2.86 (12H, m), 3.57-3.76 (2H, m), 3.98 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s).

- 20 同様の方法により、以下の化合物を製造した。

## 実施例 1 4 2 3

(S) - 4 - {4- [3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル] ピペラジン-1-イル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

1.12 (3H, s), 1.29-1.48 (11H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.34 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 2.38-2.74 (12H, m), 3.97 (2H, s), 4.02-4.14 (2H, m), 8.05 (1H, s).



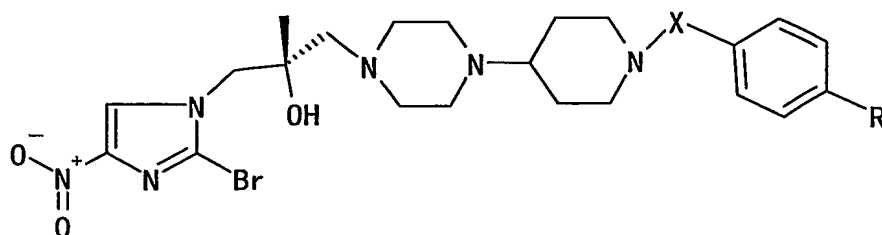
## 実施例 1 4 2 4

(S) - 4 - { 1 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル )  
- 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] ピペリジン - 4 - イル } ピペラジン -  
1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

5  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm

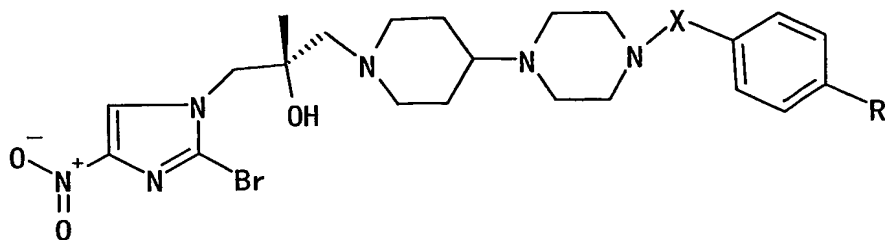
1. 11 (3H, s) , 1. 38-1. 57 (11H, m) , 1. 69-1. 8  
6 (2H, m) , 2. 24-2. 50 (9H, m) , 2. 67-2. 79 (1H,  
m) , 2. 86-3. 00 (1H, m) , 3. 31-3. 43 (4H, m) , 3.  
95 (2H, s) , 8. 04 (1H, s) .

表 7 8



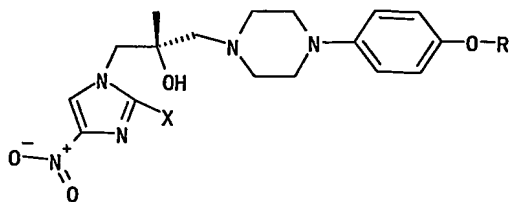
実施例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1425	none	OCF <sub>3</sub>	1.13 (3H, s), 1.50-1.75 (2H, m), 1.81-2.00 (2H, m), 2.35 (1H, d, J=13.9Hz), 2.40-2.86 (12H, m), 3.57-3.76 (2H, m), 3.98 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.5Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, s).
1426	C=O	Cl	1.13 (3H, s), 1.31-1.56 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.36 (1H, d, J=13.9Hz), 2.65-2.91 (12H, m), 3.63-3.84 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.56-4.74 (1H, m), 7.19-7.42 (4H, m), 8.13 (1H, s).
1427	C=O	OCF <sub>3</sub>	1.14 (3H, s), 1.35-1.60 (2H, m), 1.74-2.00 (2H, m), 2.36 (1H, d, J=13.9Hz), 2.42-2.93 (12H, m), 3.65-3.81 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.56-4.74 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (2H, d, J=8.7Hz), 8.14 (1H, s).
1428	CH <sub>2</sub>	Cl	1.12 (3H, s), 1.43-2.05 (6H, m), 2.34 (1H, d, J=13.9Hz), 2.37-2.95 (12H, m), 3.47 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.12-7.30 (4H, m), 8.12 (1H, s).
1429	CH <sub>2</sub>	OCF <sub>3</sub>	1.12 (3H, s), 1.44-2.05 (6H, m), 2.35 (1H, d, J=14.0Hz), 2.42-2.93 (12H, m), 3.48 (2H, s), 3.98 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.34 (2H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, s).

表 7 9



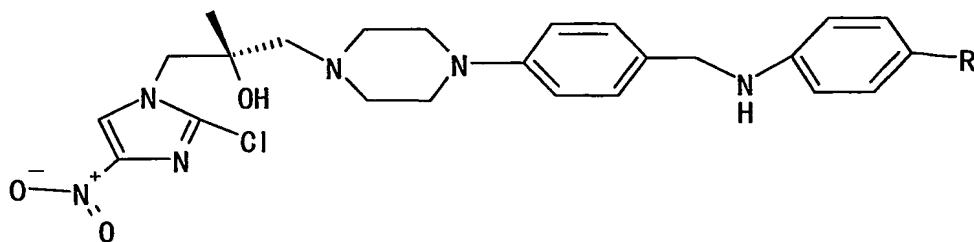
実施例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1430	C=O	Cl	1.12(3H, s), 1.43-1.81(4H, m), 2.10-2.62(9H, m), 2.71-3.07(2H, m), 3.31-3.45(4H, m), 3.96(2H, s), 7.24-7.40(4H, m), 8.10(1H, s).
1431	C=O	OCF <sub>3</sub>	1.12(3H, s), 1.45-1.83(4H, m), 2.12-2.57(9H, m), 2.71-3.07(2H, m), 3.28-3.47(4H, m), 3.96(2H, s), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 8.10(1H, s).
1432	CH <sub>2</sub>	OCF <sub>3</sub>	1.11(3H, s), 1.50-1.98(4H, m), 2.24-3.10(15H, m), 3.54(2H, s), 3.98(2H, s), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, s).
1433	CH <sub>2</sub>	Cl	1.11(3H, s), 1.40-1.83(4H, m), 2.25-3.02(15H, m), 3.46(2H, s), 3.95(2H, s), 7.14-7.29(4H, m), 8.12(1H, s).
1434	none	OCF <sub>3</sub>	1.13(3H, s), 1.50-1.64(2H, m), 1.76-1.88(2H, m), 2.15-2.43(5H, m), 2.52-2.95(6H, m), 3.05-3.19(4H, m), 3.98(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 8.1(1H, s).
1435	none	Cl	1.13(3H, s), 1.50-1.64(2H, m), 1.71-1.90(2H, m), 2.12-2.48(5H, m), 2.55-2.90(6H, m), 3.05-3.19(4H, m), 3.96(2H, s), 6.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.18(2H, d, J=8.7Hz), 8.11(1H, s).

表 8 0



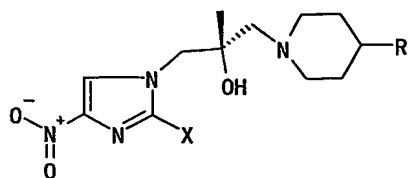
実施例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1436	Cl	4-ClPh-	1.17(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.63-2.73(2H, m), 2.76-2.92(2H, m), 3.08-3.18(4H, m), 3.40(1H, s), 4.01(2H, s), 6.80-6.96(6H, m), 7.14-7.24(2H, m), 8.06(1H, s).
1437	Br	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	1.16(3H, s), 2.39(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.65-2.78(2H, m), 2.84-2.92(2H, m), 3.02-3.14(4H, m), 3.46(1H, s), 4.01(2H, s), 5.08(2H, s), 6.89(4H, m), 7.48(2H, d, J=8.3Hz), 7.63(2H, d, J=8.3Hz), 8.12(1H, s).
1438	Br	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	1.16(3H, s), 2.39(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.63-2.78(2H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.04-3.12(4H, m), 3.47(1H, s), 4.01(2H, s), 4.98(2H, s), 6.88(4H, s), 7.35(4H, s), 8.12(1H, s).
1439	Cl	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	1.16(3H, s), 2.40(1H, d, J=13.9Hz), 2.55(1H, d, J=13.9Hz), 2.65-2.76(2H, m), 2.78-2.92(2H, m), 3.04-3.12(4H, m), 3.45(1H, s), 4.00(2H, s), 5.0(2H, s), 6.89(4H, s), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 8.06(1H, s).
1440	Cl	4-CF <sub>3</sub> OPh-	1.18(3H, s), 2.41(1H, d, J=13.9Hz), 2.56(1H, d, J=13.9Hz), 2.65-2.76(2H, m), 2.78-2.88(2H, m), 3.06-3.20(4H, m), 3.39(1H, s), 4.02(2H, s), 6.84-7.00(6H, m), 7.14(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s).
1441	Cl	4-CF <sub>3</sub> Ph-	1.18(3H, s), 2.42(1H, d, J=13.9Hz), 2.57(1H, d, J=13.9Hz), 2.65-2.77(2H, m), 2.79-2.92(2H, m), 3.06-3.20(4H, m), 3.40(1H, s), 4.03(2H, s), 6.80-7.00(6H, m), 7.53(2H, d, J=8.6Hz), 8.07(1H, s).

表 8 1



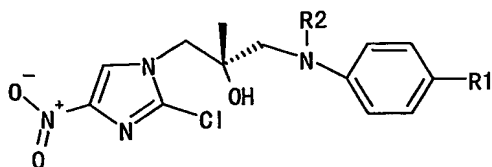
実施例	R	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm
1442	$\text{Cl}^-$	1.17 (3H, s), 2.40 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$ ), 2.65–2.92 (4H, m), 3.08–3.24 (4H, m), 3.40 (2H, s), 4.00 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.54 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.18–7.25 (2H, m), 8.06 (1H, s).
1443	$\text{CF}_3\text{O}^-$	1.16 (3H, s), 2.41 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$ ), 2.65–2.92 (4H, m), 3.08–3.25 (4H, m), 3.44 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

表 8 2



実施例	X	R	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1444	Cl		1.15(3H, s), 1.51-1.86(4H, m), 2.27-2.57(3H, m), 2.75-2.92(2H, m), 3.00-3.16(2H, m), 3.56(1H, s), 4.17(2H, s), 6.90-7.02(4H, m), 7.10-7.25(2H, m), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 8.01(1H, s).
1445	Br		1.25(3H, s), 1.50-2.00(8H, m), 2.24-2.67(7H, m), 2.75-3.20(4H, m), 3.97(2H, s), 4.25-4.40(1H, m), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, s).
1446	Cl		1.14(3H, s), 1.76-1.93(4H, m), 2.24-2.52(5H, m), 2.74-2.86(1H, m), 2.95-3.07(1H, m), 3.98(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 8.05(1H, s).
1447	Cl		1.13(3H, s), 1.51-1.90(4H, m), 2.19-2.55(5H, m), 2.71-2.83(1H, m), 2.85-3.19(5H, m), 3.51-3.83(4H, m), 3.98(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.3Hz), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 8.05(1H, s).
1448	Cl		1.15(3H, s), 1.39-1.83(5H, m), 2.33-2.62(3H, m), 3.00-3.15(2H, m), 3.49-3.61(2H, m), 4.17(2H, s), 6.97-7.05(4H, m), 7.21-7.24(2H, m), 7.53-7.58(2H, m), 8.08(1H, s).
1449	Cl		1.14(3H, s), 1.61-1.81(5H, m), 2.34-2.57(3H, m), 2.77-2.84(2H, m), 3.01-3.06(2H, m), 3.99(2H, s), 5.04(2H, s), 6.89-6.95(2H, m), 7.11-7.25(4H, m), 7.43-7.48(2H, m), 8.09(1H, s).
1450	Cl		1.14(3H, s), 1.45-1.80(5H, m), 2.38-2.60(3H, m), 2.78-2.90(2H, m), 3.01-3.06(2H, m), 3.98(2H, s), 5.11(2H, s), 6.89-6.93(2H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.52-7.55(2H, m), 7.62-7.65(2H, m), 8.08(1H, s).
1451	Cl		1.14(3H, s), 1.38-1.80(5H, m), 2.28-2.60(3H, m), 2.77-2.93(2H, m), 3.02-3.08(2H, m), 3.98(2H, s), 5.01(2H, s), 6.84-6.92(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.32-7.36(4H, m), 8.08(1H, s).

表 8 3



実施例	R1	R2	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1452		CH <sub>3</sub>	1.13 (3H, s), 1.48 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.43 (2H, s), 3.03–3.13 (4H, m), 3.42 (1H, d, J=10.7Hz), 3.50–3.63 (5H, m), 3.85 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=7.1Hz), 7.11 (2H, d, J=7.1Hz), 7.88 (1H, s).
1453		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.06–1.11 (6H, m), 1.48 (9H, s), 2.41 (1H, d, J=13.2Hz), 2.55 (1H, d, J=13.2Hz), 2.64–2.68 (2H, m), 3.10–3.13 (4H, m), 3.42 (1H, d, J=13.2Hz), 3.57–3.60 (4H, m), 3.69 (1H, d, J=13.2Hz), 3.79 (2H, s), 6.83–6.86 (2H, m), 7.09–7.12 (2H, m), 7.84 (1H, s).

## 実施例 1 4 5 4

- 5 (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イルメチル } - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2 , 1 - b ] オキサゾールの製造

- (S) - 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル ) - 2 - メチル - 3 - { 4 - [ 1 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } プロパン - 2 - オール ( 7 9 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 m l ) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム ( 6 9 m g 、 1 . 7 4 m m o l ) を加え、同温度下にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 1 . 3 m l ) 、水 ( 1 0 m l ) の順に加え、析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / メタノール = 1 0 / 1 ) により精製後、酢酸エチル / イソプロピルエーテルから再結晶することにより白色粉末の (S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] ピ
- 10
- 15

ペラジン-1-イルメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (270mg、収率40%) を得た。

融点 180-181.5℃

#### 実施例1455

- 5 (S)-2-{4-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 34%

融点 226-228℃

#### 10 実施例1456

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イルメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 23%

#### 15 融点 193-194℃

#### 実施例1457

(S)-2-{4-[4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イルメチル}-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

#### 20 収率 25%

融点 148-149℃

#### 実施例1458

(S)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イルメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

#### 25 収率 21%

融点 142-143℃

融点 142-143℃

#### 実施例1459

(S)-(4-クロロフェニル)-{4-[1-(2-メチル-6-ニトロ-



2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イル} メタノン

収率 29%

融点 174-175°C

5 実施例1460

(S) - {4- [1- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イル} - (4-トリフルオロメトキシフェニル) メタノン

収率 29%

10 融点 137-138°C

実施例1461

(S) - 2- {4- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イルメチル} - 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

15 収率 24%

融点 168-169°C

実施例1462

(S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [1- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] ピペラジン-1-イルメチル} - 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

20 収率 27%

融点 140-141°C

実施例1463

(S) - (4-クロロフェニル) - {4- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) ピペラジン-1-イル] ピペリジン-1-イル} メタノン

25 収率 30%

融点 218-220°C

実施例1464

(S) - {4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ  
[2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリ  
ジン - 1 - イル} - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) メタノン

収率 27%

5 融点 133 - 134°C

実施例 1465

(S) - 1' - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2,  
1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフ  
ェノキシ) - [1, 4'] ビピペリジニル

10 収率 41%

融点 131 - 132°C

実施例 1466

(S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ  
[2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリ

15 ジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

(R) - 2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチ  
ル) イミダゾール (3 g、13.79 mmol)、4 - ピペラジン - 1 - イル -  
ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.9 g、14.48  
mmol)、およびエタノール (30 ml) の混合物を 50°C にて 9 時間攪拌し  
20 た。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレ  
ン/メタノール = 10/1) により精製し、黄色アモルファスを得た。これを N,  
N - ジメチルホルムアミド (18 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム  
(651 mg、16.28 mmol) を加え、同温度下にて 1 時間攪拌した。反  
応液に酢酸エチル (6 ml)、水 (42 ml) の順に加え、析出晶を濾取し、水  
25 洗した。これを 2 - プロパノール (20 ml) / 水 (60 ml) から再結晶する  
ことにより微黄色粉末の (S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 -  
ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン  
- 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.08  
g、66%) を得た。

融点 181-182℃

同様の方法により、以下の化合物を製造した。

実施例1467

(S)-4-[1-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ  
5 [2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]ピペラ  
ジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

収率 56%

融点 184-185℃

実施例1468

10 (S)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,  
1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ピペリジン-  
1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステルの製造

4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアルコール (480mg、2.50  
mmol)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (405mg、2.  
15 50mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (3ml)の混合物を室  
温下にて14時間攪拌した。

一方、(S)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミ  
ダゾ [2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]ピ  
ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (750mg、1.66  
20 mmol)を塩化メチレン (5ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5ml)を  
加え、室温下にて14時間攪拌した。この反応液を濃縮し、残渣にメタノール  
(5ml)、トリエチルアミン (5ml)を加え、室温下にて10分攪拌後、濃  
縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml)に溶解し、これを先程  
のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に加え、50℃にて3時間攪拌した。

25 反応液を室温に戻し、水 (40ml)中に注ぎ、酢酸エチル (30ml)によ  
り2回抽出した。有機相を合わせ、水 (40ml)により2回洗浄後、飽和食塩  
水 (30ml)により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を  
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノー  
ル=10/1)により精製後、酢酸エチル/イソプロピルエーテルから再結晶す

ることにより淡茶粉末の (S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル (545 mg、58%) を得た。

5 融点 105 - 106°C

同様の方法により、以下の化合物を製造した。

実施例 1469

(S) - 4 - [1 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 64%

融点 110 - 111°C

実施例 1470

(S) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [4 - {1 - [3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - プロペニル] ピペリジン - 4 - イル} ピペラジン - 1 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

(S) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (750 mg、1.66 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温下にて 1.5 時間攪拌した。この反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン (5 ml)、トリエチルアミン (5 ml) を加え、室温下にて 10 分攪拌後、濃縮した。残渣を 1, 2 - ジクロロエタン (20 ml) に溶解し、3 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) プロペナール (396 mg、1.83 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (564 mg、2.66 mmol) を加え、室温下にて 3.5 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (15 ml)、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化

メチレン／メタノール＝１０／１）により精製後、メタノール／水から再結晶することにより微黄色粉末の（Ｓ）－２－メチル－６－ニトロ－２－〔４－〔１－〔３－（４－トリフルオロメトキシフェニル）－２－プロペニル〕ピペリジン－４－イル〕ピペラジン－１－イルメチル〕－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－  
 5 ｂ〕オキサゾール（４４６ｍｇ、４９％）を得た。

融点 １５７－１５８℃

同様の方法により、以下の化合物を製造した。

#### 実施例１４７１

（Ｓ）－２－メチル－６－ニトロ－２－〔４－〔４－〔３－（４－トリフルオ  
 10 ロメトキシフェニル）－２－プロペニル〕ピペラジン－１－イル〕ピペリジン－  
 １－イルメチル〕－２，３－ジヒドロイミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール

融点 １７４－１７５℃

#### 実施例１４７２

（Ｓ）－２－メチル－６－ニトロ－２－〔４－〔４－（４－トリフルオロメト  
 15 キシフェノキシ）フェニル〕ピペラジン－１－イルメチル〕－２，３－ジヒドロ  
 イミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール４－トルエンスルホン酸塩

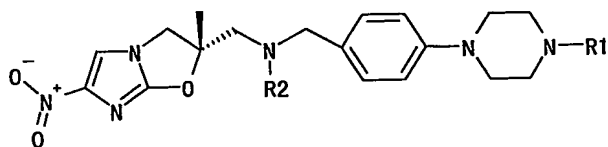
融点 １４６．１－１４８．６℃

#### 実施例１４７３

（Ｓ）－２－メチル－６－ニトロ－２－〔４－〔４－（４－トリフルオロメトキ  
 20 シフェノキシ）フェニル〕ピペラジン－１－イルメチル〕－２，３－ジヒドロイ  
 ミダゾ〔２，１－ｂ〕オキサゾール塩酸塩

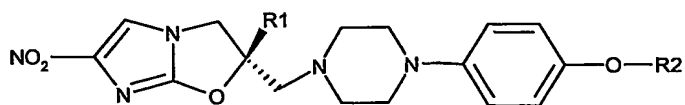
融点 １３３－１３７℃

表 8 4



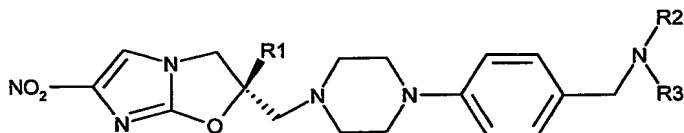
実施例	R1	R2	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
1474		CH <sub>3</sub>	1.48 (9H, s), 1.55 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (1H, d, J=12.3Hz), 2.80 (1H, d, J=12.3Hz), 3.03-3.15 (4H, m), 3.41 (1H, d, J=10.8Hz), 3.48-3.60 (5H, m), 3.69 (1H, d, J=8.1Hz), 4.08 (1H, d, J=8.1Hz), 6.85 (2H, d, J=7.1Hz), 7.06 (2H, d, J=7.1Hz), 7.46 (1H, s).
1475		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.97 (3H, t, J=7.1Hz), 1.49 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.54-2.78 (3H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.10-3.13 (4H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 3.57-3.67 (6H, m), 3.96 (1H, d, J=9.8Hz), 6.83-6.85 (2H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.43 (1H, s).
1476	H	CH <sub>3</sub>	1.53 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.60 (1H, d, J=12.2Hz), 2.78 (1H, d, J=12.2Hz), 2.98-3.18 (8H, m), 3.40 (1H, d, J=10.8Hz), 3.55 (1H, d, J=10.8Hz), 3.66 (1H, d, J=8.1Hz), 4.04 (1H, d, J=8.1Hz), 6.85 (2H, d, J=7.1Hz), 7.06 (2H, d, J=7.1Hz), 7.45 (1H, s).
1477	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.98 (3H, t, J=7.1Hz), 1.53 (3H, s), 2.55-2.75 (3H, m), 2.93-2.95 (1H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 3.24-3.28 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=9.8Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.44 (1H, s).

表 8 5



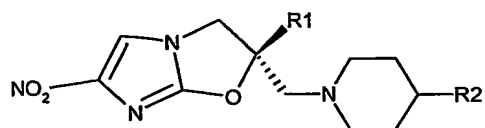
実施例	R1	R2	mp (°C)
1478	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	202.6 - 204.0 dec
1479	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	172.0 - 174.2
1480	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	227.0 - 228.3 dec
1481	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	176 - 179.5
1482	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	114.1 - 116.6
1483	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	105 - 110

5 表 8 6



実施例	R1	R2	R3	mp (°C)
1484	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	126.2-127.5
1485	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	103.0-106.6
1486	-CH <sub>3</sub>	-H	4-ClPh-	209.8 - 210.3 dec
1487	-CH <sub>3</sub>	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	110.0 - 113.5

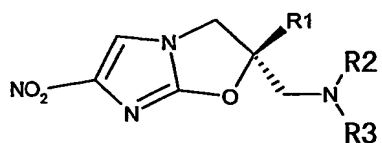
表 8 7



実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1488	-CH <sub>3</sub>		110.6-111.7  <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) □ppm 1.56-1.71(7H, m), 2.16(3H, m), 2.57(1H, d, J=14.9Hz), 2.76-3.10(3H, m), 3.93(1H, d, J=9.8Hz), 4.36(1H, d, J=9.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.55-7.68(3H, m), 9.04(1H, s).  <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) □ppm 1.48-1.68(4H, m), 1.75-1.95(1H, m), 2.19-2.56(4H, m), 2.75-3.19(9H, m), 3.53-3.77(4H, m), 3.88(1H, d, J=9.7Hz), 4.36(1H, d, J=9.7Hz), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.13(2H, d, J=8.5Hz), 7.68(1H, s).
1489	-CH <sub>3</sub>		
1490	-CH <sub>3</sub>		
1491	-CH <sub>3</sub>		148.4 – 149.7
1492	-CH <sub>3</sub>		160.4 – 161.8
1493	-CH <sub>3</sub>		164.4 – 167.3 dec
1494	-CH <sub>3</sub>		140.2 – 142.8



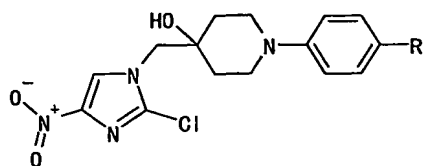
表 8 8



実施例	R1	R2	R3	mp (°C)	or <sup>1</sup> H NMR
1495	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	143.1 – 145.8	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.97 (3H, t, J=7.1Hz), 1.51 (3H, s), 2.58–2.76 (7H, m), 2.89 (1H, d, J=14.9Hz), 3.17–3.20 (4H, m), 3.38 (1H, d, J=13.3Hz), 3.54–3.64 (4H, m), 3.89 (1H, d, J=9.8Hz), 6.82–6.85 (2H, m), 7.01–7.04 (2H, m), 7.27–7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s).
1496	-CH <sub>3</sub>		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
1497	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	100.7 – 103.0	

実施例 649 と同様にして以下の化合物を製造した。

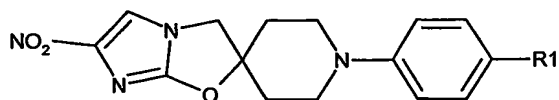
表 89



実施例	R	Solvent	<sup>1</sup> H-NMR δ ppm
1498	-Cl	DMSO-d <sub>6</sub>	1.32-1.50 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.93 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.9Hz), 7.21 (2H, d, J=8.9Hz), 8.35 (1H, s).
1499	-OCF <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	1.51-1.67 (2H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 2.02 (1H, s), 2.96-3.12 (2H, m), 3.37-3.56 (2H, m), 4.07 (2H, s), 6.9 (2H, d, J=8.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.9Hz), 8.00 (1H, s).
1500		CDCl <sub>3</sub>	1.57-1.71 (2H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.35-3.51 (2H, m), 4.09 (2H, s), 6.74 (2H, d, J=8.9Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 8.02 (1H, s).
1501		CDCl <sub>3</sub>	1.55-1.69 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.33-3.49 (2H, m), 4.09 (2H, s), 6.82-6.98 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.9Hz), 8.02 (1H, s).
1502		CDCl <sub>3</sub>	1.53-1.67 (2H, m), 1.80-2.16 (6H, m), 2.84-3.06 (4H, m), 3.24-3.45 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.33-4.47 (1H, m), 6.80-6.92 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.9Hz), 8.00 (1H, s).
1503		CDCl <sub>3</sub>	1.53-1.65 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.84-3.00 (2H, m), 3.14-3.39 (10H, m), 4.07 (2H, s), 6.84-6.96 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 8.01 (1H, s).

実施例 6 5 2 と同様にして以下の化合物を製造した。

表 9 0



実施例	R1	mp(°C)
1504	-Cl	242.0 - 245.0
1505	-OCF <sub>3</sub>	235.9 - 236.8dec.
1506		214.0 - 215.1dec.
1507		227.3-229.4
1508		237.6-238.4
1509		254.2 - 256.8

5 実施例 1 2 8 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 1 5 1 0

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール

10 融点 186 - 188 °C

実施例 1 5 1 1

(R) - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール

15 融点 157 - 160 °C

実施例 1 5 1 2

(R) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [3- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール4-トルエンスルホン酸塩

5 融点 207. 2-208. 0°C d e c

実施例 1513

2-メチル-6-ニトロ-2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ベンジルオキシメチル] -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

10 融点 107. 9-109. 3°C

実施例 1514

6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

15 融点 173. 2-177. 3°C

実施例 1515

2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

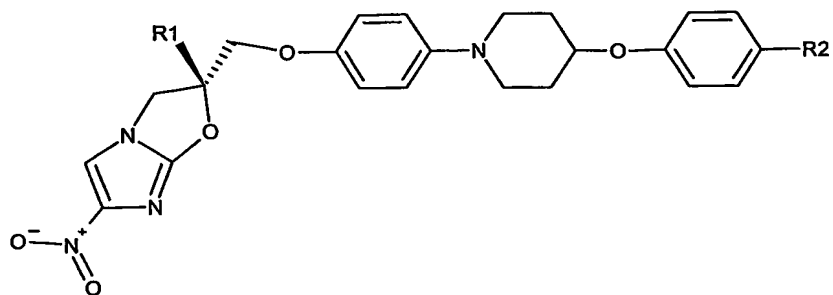
20 融点 151. 0-152. 3°C

実施例 1516

(S) - 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

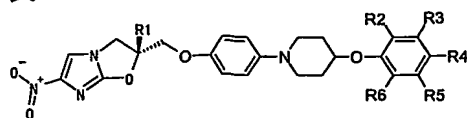
25 融点; 199. 0-200. 5°C

表 9 1



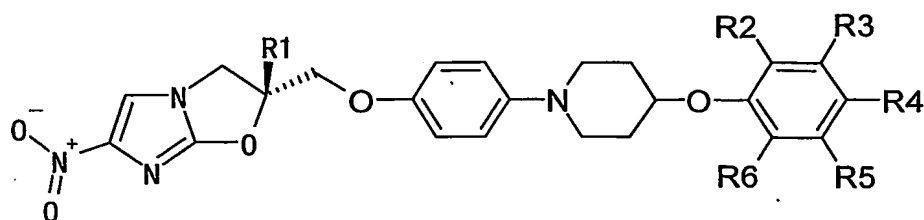
実施例	R1	R2	mp (°C)
1517	-CH <sub>3</sub>	-Cl	183.8 - 184
1518	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	179.4 - 180.9
1519	-CH <sub>3</sub>	-F	190.2 - 192.8
1520	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	193.3 - 194.5
1521	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	198.2 - 201.1 dec
1522	-CH <sub>3</sub>	-H	194.5 - 197.5
1523	-CH <sub>3</sub>	-CN	196.2 - 198.5 dec
1524	-H	-OCF <sub>3</sub>	157.0 - 160.0
1525	-H	-Cl	166.5 - 171.0 dec

表 9 2



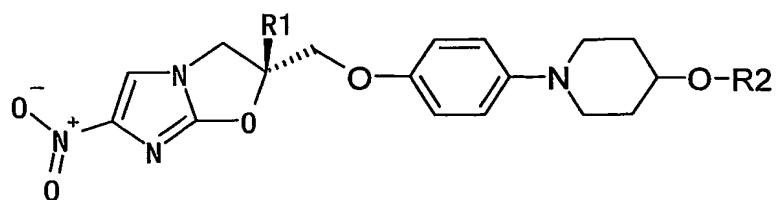
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS(M+1)
1526	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	481
1527	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	481
1528	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	481
1529	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	511
1530	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	511
1531	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	511
1532	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	511
1533	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H	451
1534	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-Cl	485
1535	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-Cl	-H	485
1536	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-H	-H	485
1537	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	519
1538	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	519
1539	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	-H	-Cl	-H	519
1540	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	519
1541	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	519
1542	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	519
1543	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	465
1544	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	465
1545	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	465
1546	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	479
1547	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	479
1548	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	479
1549	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	479
1550	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	479
1551	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	479
1552	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-F	469
1553	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-F	-H	469
1554	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	-H	-H	469
1555	-CH <sub>3</sub>	-F	-F	-H	-H	-H	487
1556	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-F	-H	-H	487
1557	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H	-F	-H	487
1558	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-H	-H	-F	487
1559	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-F	-H	-H	487
1560	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	-H	523
1561	-CH <sub>3</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	523
1562	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	523
1563	-CH <sub>3</sub>	-CN	-H	-H	-H	-H	476
1564	-CH <sub>3</sub>	-H	-CN	-H	-H	-H	476
1565	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CN	-H	-H	476
1566	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	519
1567	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	519

表 9 3



実施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	MS (M+1)
1568	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	519
1569	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	535
1570	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-H	-F	-H	487
1571	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	535
1572	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	535
1573	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	509
1574	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	537
1575	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	539
1576	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Br	-H	-F	547
1577	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-F	483
1578	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-H	493
1579	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-Cl	-F	-H	503
1580	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-F	514
1581	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	521
1582	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	527
1583	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-H	522
1584	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH=CHCH <sub>3</sub> (cis)	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	535
1585	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	493
1586	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-NHCONH <sub>2</sub>	-H	509
1587	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	-H	-H	521
1588	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	542
1589	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NH <sub>2</sub>	-H	-Cl	500
1590	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	523
1591	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-Cl	515
1592	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	509
1593	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-COCH <sub>3</sub>	-H	-CONH <sub>2</sub>	536
1594	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	507
1595	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-COCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	507
1596	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-COCH <sub>3</sub>	-OH	-H	509
1597	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	508
1598	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	493
1599	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	541
1600	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	539
1601	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	497
1602	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H	517

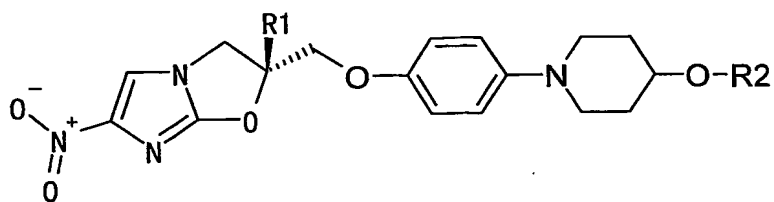
表 9 4



実施例	R1	R2	MS (M+1)
1603	-CH <sub>3</sub>		495
1604	-CH <sub>3</sub>		501
1605	-CH <sub>3</sub>		507
1606	-CH <sub>3</sub>		518
1607	-CH <sub>3</sub>		518
1608	-CH <sub>3</sub>		522
1609	-CH <sub>3</sub>		519
1610	-CH <sub>3</sub>		531
1611	-CH <sub>3</sub>		525
1612	-CH <sub>3</sub>		502

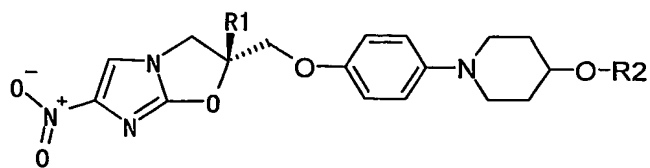


表 9 5



実施例	R1	R2	MS (M+1)
1613	-CH <sub>3</sub>		502
1614	-CH <sub>3</sub>		517
1615	-CH <sub>3</sub>		521
1616	-CH <sub>3</sub>		541
1617	-CH <sub>3</sub>		519
1618	-CH <sub>3</sub>		505
1619	-CH <sub>3</sub>		502
1620	-CH <sub>3</sub>		516
1621	-CH <sub>3</sub>		507
1622	-CH <sub>3</sub>		505

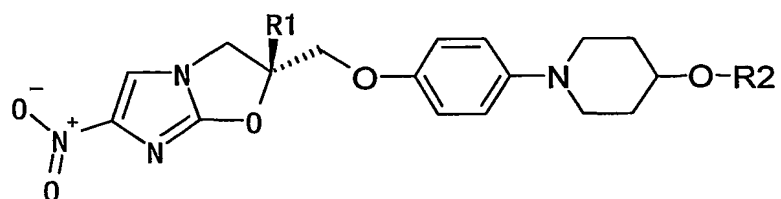
表 9 6



実施例	R1	R2	MS (M+1)
1623	-CH <sub>3</sub>		491
1624	-CH <sub>3</sub>		584
1625	-CH <sub>3</sub>		582
1626	-CH <sub>3</sub>		516
1627	-CH <sub>3</sub>		568
1628	-CH <sub>3</sub>		659
1629	-CH <sub>3</sub>		635
1630	-CH <sub>3</sub>		673
1631	-CH <sub>3</sub>		508
1632	-CH <sub>3</sub>		505

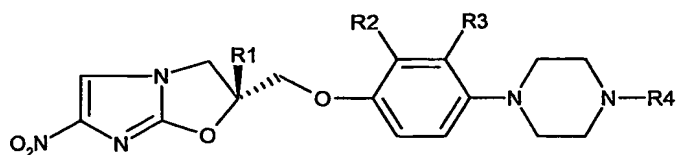
971

表 9 7



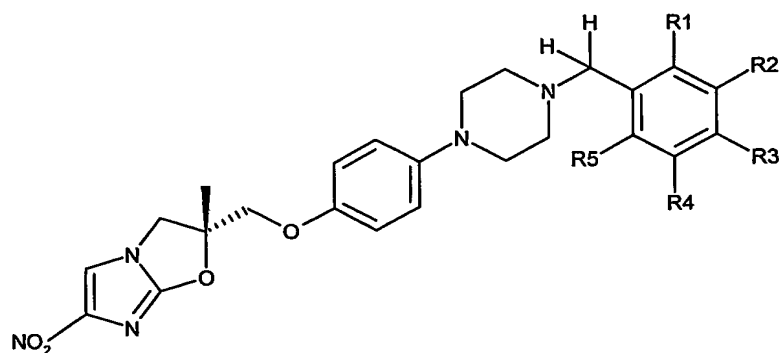
実施例	R1	R2	MS (M+1)
1633	-CH <sub>3</sub>		452
1634	-CH <sub>3</sub>		452
1635	-CH <sub>3</sub>		492
1636	-CH <sub>3</sub>		493
1637	-CH <sub>3</sub>		503
1638	-CH <sub>3</sub>		

表 9 8



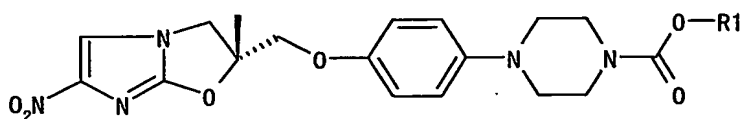
実施例	R1	R2	R3	R4	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1639	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	208 - 210.5
1640	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-BrPhCH <sub>2</sub> -	213.5 - 215.4
1641	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-BrPhCH <sub>2</sub> OCO-	185.4 - 188.5
1642	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	255.4 - 257.9 dec
1643	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH=N-	178.0 - 278.6
1644	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhOCO-	226.5-226.8
1645	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCCCH <sub>2</sub> OCO-	186.4-187.7
1646	-H	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	232.0 - 234.5
1647	-H	-H	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	171.4 - 172.9
1648	-H	-H	-H	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	191.2-192.0
					<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.48(9H, s), 2.99-3.04(4H, m), 3.55-3.60(4H, m), 4.22-4.37(2H, m), 4.39- 4.49(2H, m), 5.56-5.63(1H, m), 6.79-6.91(4H, m), 7.63(1H, s).
1649	-H	-H	-H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCO-	

表 9 9



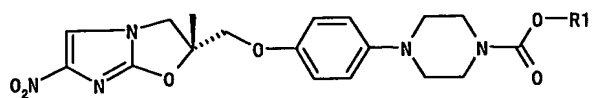
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	MS (M+1)
1650	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	518
1651	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H	495
1652	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	518
1653	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	464
1654	-H	-H	-CN	-H	-H	475
1655	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	526
1656	-H	-H	-F	-H	-H	468
1657	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	518
1658	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	518
1659	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	480
1660	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	496
1661	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	528
1662	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	556
1663	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	518
1664	-F	-F	-F	-H	-H	504
1665	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	508

表 100



実施例	R1	MS (M+1)
1666	4-CF <sub>3</sub> OPh-	564
1667	4-CH <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	524
1668	4-CH <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	508
1669	4-CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CPhCH <sub>2</sub> -	552
1670	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	494
1671	4-CH <sub>3</sub> SPhCH <sub>2</sub> -	540
1672	4-NO <sub>2</sub> PhCH <sub>2</sub> -	539
1673	3, 4, 5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	584
1674	2-CH <sub>3</sub> CONHPhCH <sub>2</sub> -	551
1675	4-FPhCH <sub>2</sub> -	512
1676	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	578
1677	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	600
1678	4-CF <sub>3</sub> SPhCH <sub>2</sub> -	594
1679	3-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	578
1680	2-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	578
1681	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	584
1682	PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	520
1683	4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	554
1684	4-CF <sub>3</sub> OPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	604
1685	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	508
1686	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	522
1687	PhCCCH <sub>2</sub> -	518
1688	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	540
1689	PhCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	538
1690	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	458
1691	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	457
1692	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -	628
1693	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	520
1694	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CCH	456
1695	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	586
1696	-CH <sub>2</sub> -cyclo-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	458

表 1 0 1



実施例	R1	MS (M+1)
1697		495
1698		495
1699		484
1700		584
1701		596
1702		634
1703		495
1704		552
1705		509
1706		484

976

表 102

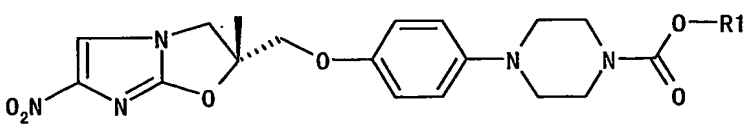
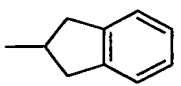
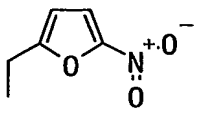
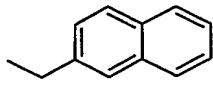
	
実施例	MS (M+1)
1707 	520
1708 	529
1709 	544

表 103

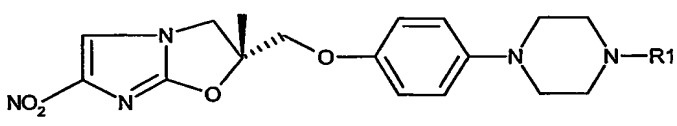
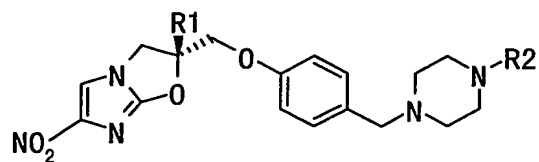
		
実施例	R1	MS (M+1)
1710	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	400
1711	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	444
1712	-CH <sub>2</sub> CN	399
1713	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	430
1714	-CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	445

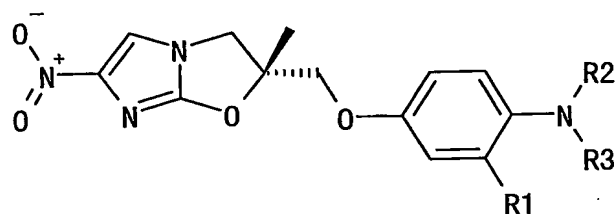


表 1 0 4



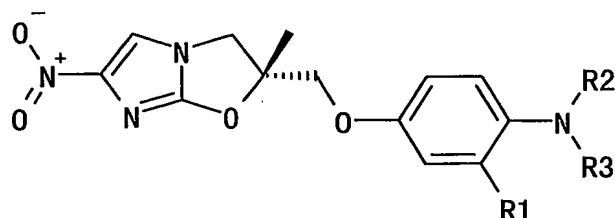
実施例	R1	R2	mp (°C)	or <sup>1</sup> H NMR
1715	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	157.9 – 158.8	
1716	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	188.4 – 190.2	
1717	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	112.1 – 115.4	
1718	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-		
1719	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhNHCO-		

表 105



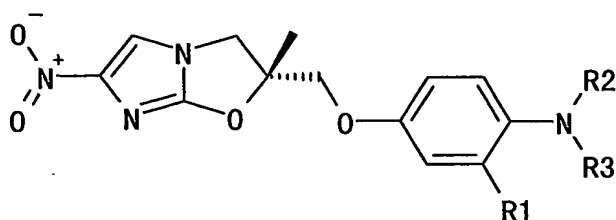
実施例	R1	R2	R3	mp (°C)
1720	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-CH <sub>3</sub>	126.9-128.9
1721	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	102.1 - 103.1
1722	-H	4-ClPh-	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	121.7 - 123.6
1723	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	169.5 - 171.0
1724	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	134.8 - 136.8
1725	-H	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	161.4 - 164.1
1726	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	136.4 - 137.9
1727	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	119 - 120.5
1728	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	134.3 - 135.7
1729	-H	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	135.8 - 137
1730	-F	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	132.7 - 134.7
1731	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	135.9 - 137
1732	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	198.9 - 200.8
1733	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	192.7 - 194.7
1734	-H	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	195.1 - 196.1
1735	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COCH <sub>3</sub>	167.7 - 168.7
1736	-H	4-ClPh-	-COCH <sub>3</sub>	220.0 - 223.5
1737	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	-COCH <sub>3</sub>	223.1 - 224.6
1738	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-COCH <sub>3</sub>	243.6 - 244.9
1739	-F	4-ClPh-	-COCH <sub>3</sub>	221.8 - 223.0
1740	-F	4-CF <sub>3</sub> OPh-	-COCH <sub>3</sub>	240.3 - 242.9
1741	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	182.7 - 184.8
1742	-H	4-ClPh-	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	244.0 - 245.1
1743	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-H	151.4 - 154.3
1744	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	105.1 - 107.6
1745	-H	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	116.1 - 117.6
1746	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-H	189.9 - 191.0
1747	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	-CH <sub>3</sub>	143.3 - 145.9

表 106



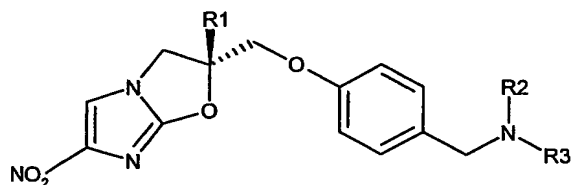
実施例	R1	R2	R3	<sup>1</sup> H NMR
1748	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.80(3H, s), 3.28(3H, s), 4.06(1H, d, J=10.2Hz), 4.11(1H, d, J=10.2Hz), 4.26(1H, d, J=10.2Hz), 4.52(1H, d, J=10.2Hz), 6.70(2H, d, J=8.7Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.39(2H, d, J=8.7Hz), 7.57(1H, s).
1749	-H	4-ClPh-	-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.79(3H, s), 3.22(3H, s), 4.04(1H, d, J=10.4Hz), 4.08(1H, d, J=10.4Hz), 4.23(1H, d, J=10.1Hz), 4.50(1H, d, J=10.1Hz), 6.70-6.73(2H, m), 6.81-6.84(2H, m), 7.03-7.06(2H, m), 7.12-7.15(2H, m), 7.56(1H, s).
1750	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20(3H, d, J=7.1Hz), 1.81(3H, s), 3.71(2H, q, J=7.1Hz), 4.07(1H, d, J=10.2Hz), 4.11(1H, d, J=10.2Hz), 4.27(1H, d, J=10.2Hz), 4.52(1H, d, J=10.2Hz), 6.63-6.66(2H, m), 6.88-6.91(2H, m), 7.10-7.12(2H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.57(1H, s).
1751	-F	4-ClPh-	-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.80(3H, s), 3.20(3H, s), 4.06(1H, d, J=10.2Hz), 4.09(1H, d, J=10.1Hz), 4.25(1H, d, J=10.1Hz), 4.49(1H, d, J=10.2Hz), 6.54-6.57(2H, m), 6.64-6.71(2H, m), 7.09-7.19(3H, m), 7.57(1H, s).
1752	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	-COCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.79(3H, s), 1.85(3H, s), 4.06(1H, d, J=10.2Hz), 4.08(1H, d, J=10.2Hz), 4.24(1H, d, J=10.2Hz), 4.48(1H, d, J=10.2Hz), 4.82(2H, s), 6.78-6.82(2H, m), 6.88-6.91(2H, m), 7.09-7.11(2H, m), 7.20-7.22(2H, m), 7.56(1H, s).
1753	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.76(3H, s), 3.45(3H, s), 4.03(1H, d, J=10.1Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.1Hz), 4.46(1H, d, J=10.2Hz), 6.69-6.72(2H, m), 6.95-6.98(2H, m), 7.37-7.46(4H, m), 7.55(1H, s).
1754	-H	4-ClPhCO-	-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.77(3H, s), 3.43(3H, s), 4.03(1H, d, J=10.1Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.1Hz), 4.46(1H, d, J=10.2Hz), 6.69-6.72(2H, m), 6.94-6.97(2H, m), 7.13-7.23(4H, m), 7.55(1H, s).
1755	-H	4-ClPhCO-	-H	<sup>1</sup> H NMR(DMSO) δ 1.68(3H, s), 4.17-4.20(1H, m), 4.22-4.30(2H, m), 4.36-4.39(1H, m), 6.88-6.91(2H, m), 7.57-7.66(4H, m), 7.94-7.97(2H, m), 8.15(1H, s), 10.19(1H, brs).

表 107



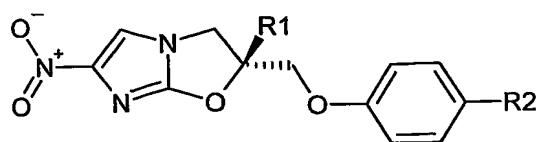
実施例	R1	R2	R3	<sup>1</sup> H NMR
1756	-H	4-ClPhCO-	-H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO) δ 1.68 (3H, s), 4.17-4.20 (1H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 6.88-6.91 (2H, m), 7.57-7.66 (4H, m), 7.94-7.97 (2H, m), 8.15 (1H, s), 10.19 (1H, brs).
1757	-H	4-CF <sub>3</sub> PhCO-	-H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO) δ 1.68 (3H, s), 4.17-4.21 (1H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.88-7.90 (2H, m), 8.11-8.13 (2H, m), 8.16 (1H, s), 10.35 (1H, brs).
1758	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	-H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO) δ 1.68 (3H, s), 4.17-4.20 (1H, m), 4.24-4.31 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 8.04-8.06 (2H, m), 8.16 (1H, s), 10.23 (1H, brs).
1759	-H	4-ClPh-	-H	142.6 - 144.7
1760	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-H	
1761	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	
1762	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhO (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	107.6 - 109.2
1763	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCOCH <sub>2</sub> -	-H	
1764	-H	4-CF <sub>3</sub> OPhCOCH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	

表 108



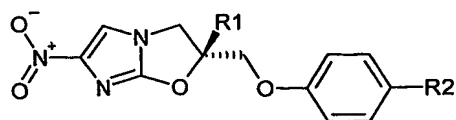
実施例	R1	R2	R3	mp(°C)	or <sup>1</sup> H NMR
1765	-CH <sub>3</sub>	-H	4-ClPh-	171.5 - 173.5	
1766	-CH <sub>3</sub>	-H	4-CF <sub>3</sub> Ph-	172.2 - 174.9	
1767	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	138.5 - 141.0	
1768	-CH <sub>3</sub>	-H	4-CF <sub>3</sub> OPh-	165.1 - 167.2	
1769	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	128.4 - 130.8	
1770	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	113.6 - 114.5	
1771	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	168.2 - 170.7	
1772	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	132.8 - 133.9	
1773	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	160.9 - 163.4	
					<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.21(3H, t, d=7.1), 1.77(3H, s), 4.05(1H, d, J=10.3Hz), 4.06(1H, d, J=10.2Hz), 4.15-4.22(3H, m), 4.49(1H, d, J=10.3Hz), 4.78(2H, s), 6.74-6.78(2H, m), 7.07-7.13(6H, m), 7.55(1H, s).
1774	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-		<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.78(3H, s), 1.86(3H, s), 4.03(1H, d, J=10.2Hz), 4.05(1H, d, J=10.1Hz), 4.21(1H, d, J=10.1Hz), 4.48(1H, d, J=10.2Hz), 4.78(2H, s), 6.71-6.74(2H, m), 6.87-6.89(2H, m), 7.08-7.11(2H, m), 7.28-7.32(2H, m), 7.55(1H, s).
1775	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	4-ClPh-		

表 1 0 9



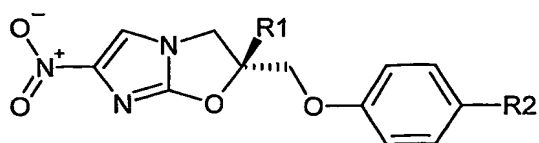
実施例	R1	R2	mp (°C)
1776	-CH <sub>3</sub>	-4-PYRIDYL	228.2 - 229.8 dec
1777	-CH <sub>3</sub>	-CHO	176.0-179.5
1778	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCO-	186.2 - 188.5
1779	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCO-	170.3 - 172.4
1780	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCO-	159.7 - 160.7

表 1 1 0



実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1781	-CH <sub>3</sub>		177.4-184.3
1782	-CH <sub>3</sub>		196.3 – 197.8
1783	-CH <sub>3</sub>		212.3-214.0
1784	-CH <sub>3</sub>		251.9 – 253.0
1785	-CH <sub>3</sub>		216.7 – 219.5 dec
1786	-CH <sub>3</sub>		248.1 – 248.2
1787	-CH <sub>3</sub>		150.3 – 154.9
1788	-CH <sub>3</sub>		150.8 – 151.2
1789	-CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.55(1H, s), 1.60(1H, s), 1.77(3H, s), 1.80-1.95(2H, m), 2.15-2.40(2H, m), 3.04-3.27(2H, m), 3.33-3.53(2H, m), 3.95-4.11(2H, m), 4.19(1H, d, J=10.2Hz), 4.50(1H, d, J=10.2Hz), 6.71-6.86(2H, m), 6.88-7.02(2H, m), 7.14-7.31(2H, m), 7.47-7.63(3H, m). <sup>1</sup> H NMR(DMSO) δ 1.67(3H, s), 2.61(2H, brs), 3.74(2H, d, J=2.9Hz), 4.17(1H, d, J=13.0Hz), 4.21(2H, s), 6.28(1H, s), 6.81(2H, d, J=9.1Hz), 6.94(2H, d, J=9.2Hz), 7.18-7.57(5H, m), 8.17(1H, s).
1790	-CH <sub>3</sub>		

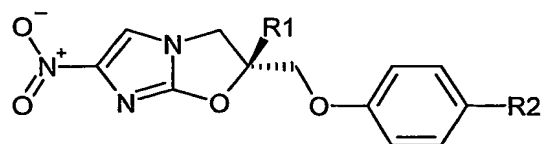
表 1 1 1



実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1791	-CH <sub>3</sub>		202.0 - 203.5
1792	-CH <sub>3</sub>		206.0
1793	-CH <sub>3</sub>		247.8 - 249.8
1794	-CH <sub>3</sub>		97.7 - 99.7
1795	-CH <sub>3</sub>		172.5-175.8
1796	-CH <sub>3</sub>		160.7 - 163.0
1797	-CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.81(3H, s), 3.44(3H, s), 4.06(1H, d, J=10.24Hz), 4.12(1H, d, J=10.0Hz), 4.27(1H, d, J=10.0Hz), 4.52(1H, d, J=10.2Hz), 6.83- 6.91(2H, m), 7.39-7.45(2H, m), 7.51-7.56(3H, m), 7.57(1H, s), 7.62-7.68(2H, m)

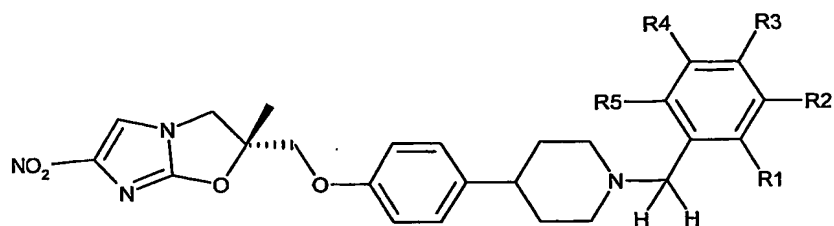


表 1 1 2



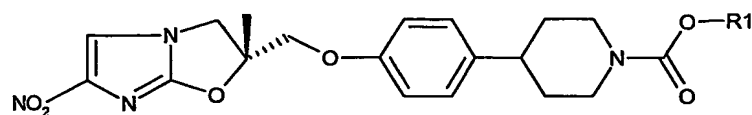
実施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1798	-CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.80(3H, s), 4.01-4.14(2H, m), 4.26(1H, d, J=10.0Hz), 4.51(1H, d, J=10.3Hz), 6.85(2H, d, J=8.6Hz), 7.03-7.09(4H, m), 7.53-7.60(4H, m), 7.66(1H, s)
1799	-CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.81(3H, s), 4.05(1H, d, J=10.3Hz), 4.11(1H, d, J=10.0Hz), 4.26(1H, d, J=10.0Hz), 4.51(1H, d, J=10.3Hz), 6.83-7.05(4H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.51-7.60(4H, m), 7.65(1H, s)
1800	-CH <sub>3</sub>		
1801	-CH <sub>3</sub>		
1802	-CH <sub>3</sub>		
1803	-CH <sub>3</sub>		209.1 - 212.9

表 1 1 3



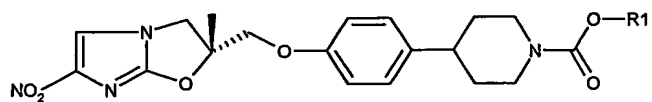
実施例	R1	R2	R3	R4	R5	MS (M+1)
1804	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	517
1805	-H	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H	494
1806	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	517
1807	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	463
1808	-H	-H	-CN	-H	-H	474
1809	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	525
1810	-H	-H	-F	-H	-H	467
1811	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	517
1812	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	517
1813	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	479
1814	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	495
1815	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	527
1816	-H	-H	-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	555
1817	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	517
1818	-F	-F	-F	-H	-H	503
1818	-H	-H	-OCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	507

表 1 1 4



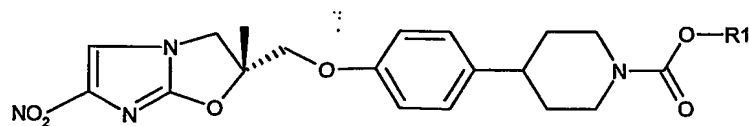
実施例	R1	MS (M+1)
1820	4-CF <sub>3</sub> OPh-	563
1821	4-CH <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	523
1822	4-CH <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	507
1823	4-CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CPhCH <sub>2</sub> -	551
1824	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	493
1825	4-CH <sub>3</sub> SPhCH <sub>2</sub> -	539
1826	4-NO <sub>2</sub> PhCH <sub>2</sub> -	538
1827	3, 4, 5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	583
1828	2-CH <sub>3</sub> CONHPhCH <sub>2</sub> -	550
1829	4-FPhCH <sub>2</sub> -	511
1830	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	577
1831	4-PhCH <sub>2</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	599
1832	4-CF <sub>3</sub> SPhCH <sub>2</sub> -	593
1833	3-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	577
1834	2-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	577
1835	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	583
1836	PhCH=CHCH <sub>2</sub> -	519
1837	4-ClPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	553
1838	4-CF <sub>3</sub> OPhCH=CHCH <sub>2</sub> -	603
1839	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	507
1840	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	521
1841	PhCCCH <sub>2</sub> -	517
1842	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	539
1843	PhCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	537
1844	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	457
1845	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	456
1846	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	519
1847	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CCH	455
1848	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	585
1849	-CH <sub>2</sub> -cyclo-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	457

表 1 1 5



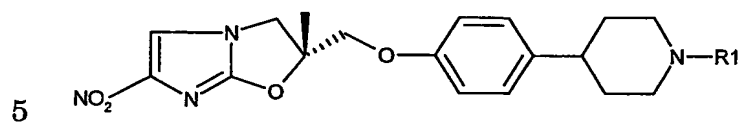
実施例	R1	MS(M+1)
1850		494
1851		494
1852		483
1853		583
1854		595
1855		499
1856		494
1857		551
1858		508
1859		483
1860		519
1861		528

表 1 1 6



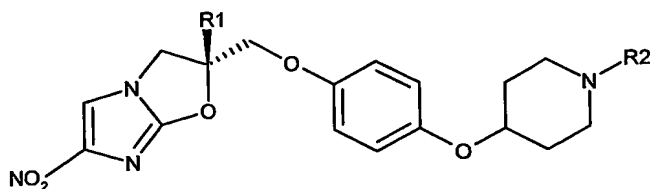
実施例	R1	MS (M+1)
1862		543

表 1 1 7



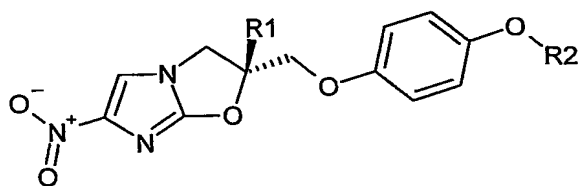
実施例	R1	MS (M+1)
1863	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	399
1864	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	463
1865	$-\text{C}_6\text{H}_{13}$	443
1866	$-\text{CH}_2\text{CN}$	398
1867	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	444
1868	$\text{PhCOCH}_2-$	477

表 1 1 8



实施例	R1	R2	mp(°C)
1869	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	171.4 - 172.4
1870	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> OCO-	130.4 - 131.7
1871	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> OCO-	126.8 - 129.1
1872	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> OCO-	143.8 - 144.8
1873	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	183.0 - 187.2
1874	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	174.3 - 176.5
1875	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	156.7 - 157.7
1876	-CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCO-	197.0 - 198.2
1877	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	154.5 - 156.7

表 1 1 9



5

实施例	R1	R2	mp(°C) or <sup>1</sup> H NMR
1878	-CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	214.3 - 216.1
1879	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> Ph-	158.5 - 160.1
1880	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPh-	161.7 - 164.4
1881	-CH <sub>3</sub>	4-ClPh-	163.5 - 166.3 <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.76(3H, s), 4.02(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.2Hz), 4.48(1H, d, J=10.2Hz), 5.00(2H, s), 6.77-6.81(2H, m), 6.85-6.90(2H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.42-7.45(2H, m), 7.54(1H, s).
1882	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> OPhCH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.77(3H, s), 4.02(1H, d, J=10.2Hz), 4.04(1H, d, J=10.2Hz), 4.18(1H, d, J=10.2Hz), 4.49(1H, d, J=10.2Hz), 5.07(2H, s), 6.77-6.81(2H, m), 6.85-6.91(2H, m), 7.51-7.55(3H, m), 7.62-7.65(2H, m).
1883	-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	

## 実施例 1884

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾールの製造

- 5     4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノール ( 693 mg、1.96 mmol ) を N, N' - ジメチルホルムアミド ( 3 ml ) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム ( 86 mg、2.16 mmol ) を加え、70 - 75℃にて20分攪拌した。この混合物を氷冷し、
- 10     (R) - 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) イミダゾール ( 720 mg、2.75 mmol ) を N, N' - ジメチルホルムアミド ( 3 ml ) に溶解した溶液を加え、70 - 75℃にて20分攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水 ( 25 ml ) を加え、塩化メチレン ( 50 ml ) により3回抽出した。有機層を合わせ、3回水洗後、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 15     ( 塩化メチレン / 酢酸エチル = 3 / 1 ) により精製した。酢酸エチル / イソプロピルエーテルから再結晶することにより微黄色粉末の (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 343 mg、33% ) を得た。

## 20 実施例 1885

(1) (S) - 4 - [ 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステルの製造

- 25     (R) - 2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1 - ( 2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) イミダゾール ( 2.04 g、7.78 mmol )、ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペニルエステル ( 2.69 g、8.56 mmol )、N, N' - ジメチルホルムアミド ( 10 ml ) の混合物を50℃にて20時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水 ( 45 ml ) を加え、酢酸エチル ( 15 ml ) により2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗

し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）により精製することにより、黄色油状物質の（S）-4-[3-(2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル（3.77 g、84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm

1.16 (3H, s), 2.36 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 2.43-2.76 (5H, m), 3.21 (1H, s), 3.41-3.57 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.78 (2H, dd,  $J=1.0\text{ Hz}$ , 6.1 Hz), 6.29-6.43 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, s).

(2) (S)-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

(S)-4-[3-(2-ブロモ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル（3.5 g、6.07 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（10.5 ml）に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム（316 mg、7.89 mmol）を加え、同温度下にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（3.5 ml）、水（24.5 ml）を加え、30分攪拌した。析出晶を濾取し、水洗した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製した。2-プロパノール／水から再結晶することにより微黄色粉末の（S）-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル（2.07 g、69%）を得た。

試験例1

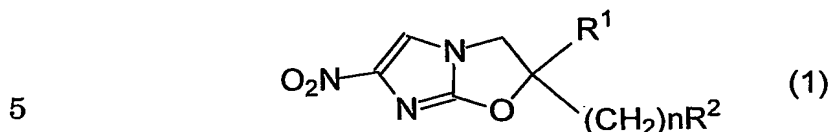


## 抗菌試験（寒天平板希釈法）

- 実施例 397 で得られた 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物について、結核菌属 (M. tuberculosis H37Rv) に対する最小発育阻止濃度を、7H11 培地 (BBL 社製) を用いて求めた。上記菌株は、予め 7H9 培地 (BBL 社製) で培養し、生菌数を算出し、 $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した菌液を使用し、最終生菌数を約  $10^6 \text{ CFU/ml}$  に調製しておいた。このように調製した菌液を、試験化合物含有の 7H11 寒天培地に  $5 \mu\text{l}$  接種し、 $37^{\circ}\text{C}$  で 14 日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定するための試験に供した。
- 10 M. tuberculosis H37Rv に対する最小発育阻止濃度は、 $0.024 \mu\text{g/ml}$  であった。

## 請求の範囲

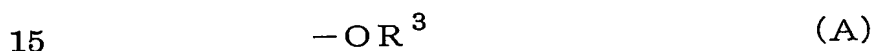
## 1. 一般式 (1)



で表される2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール化合物、それらの光学活性体又はそれらの薬理学的に許容される塩：

10 [式中、 $R^1$ は水素原子又はC 1～6アルキル基を示す。 $n$ は0～6の整数を示す。 $R^2$ は下記一般式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)又は(G)で表される基を示す。また、 $R^1$ 及び $-(CH_2)_n R^2$ は、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して下記一般式(H)で表されるスピロ環を形成していてもよい。

一般式(A)で表される基：



(式中、 $R^3$ は、

- A1) 水素原子；
- A2) C 1～6アルキル基；
- A3) C 1～6アルコキシ-C 1～6アルキル基；
- 20 A4) フェニルC 1～6アルキル基（フェニル環上には、フェニルC 1～6アルコキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基及びフェノキシ基〔フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基が少なくとも1個置換していてもよい〕からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- 25 A5) ビフェニルC 1～6アルキル基；
- A6) フェニルC 2～6アルケニル基；
- A7) C 1～6アルキルスルホニル基；
- A8) C 1～6アルキル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基；
- A9) C 1～6アルカノイル基；

A10) 一般式 (Aa) で表される基 :



(ここで  $\text{R}^4$  は、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ; フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 [フェニル環上には、フェニル C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] 又はフェニル C 1 ~ 6 アルキル基 [フェニル環上には、フェニル C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい] を示す。) ;

A11) ビフェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

A12) ベンゾオキサゾリル C 1 ~ 6 アルキル基 (ベンゾオキサゾール環上には、少なくとも 1 個のオキシ基が置換していてもよい) ;

15 A13) ベンゾオキサゾリル基 ;

又は

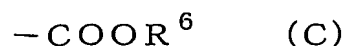
A14) オキサゾリル C 1 ~ 6 アルキル基 (オキサゾール環上には、フェニル基及び C 1 ~ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。

20 一般式 (B) で表される基 :



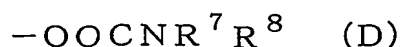
(式中、 $\text{R}^5$  は、テトラゾリル基 [テトラゾール環上には、C 1 ~ 6 アルキル基又はハロゲン原子を有することのあるフェニル基が置換していてもよい] 又はベンゾオキサゾリル基を示す) 、

25 一般式 (C) で表される基 :



(式中、 $\text{R}^6$  は C 1 ~ 6 アルキル基を示す。)

一般式 (D) で表されるカルバモイルオキシ基 :



(式中、 $R^7$  及び  $R^8$  は、同一又は異なって、

D1) 水素原子；

D2) C 1 ～ 8 アルキル基；

D3) ハロゲン置換 C 1 ～ 6 アルキル基；

5 D4) C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル C 1 ～ 6 アルキル基；

D5) C 3 ～ 8 シクロアルキル基；

D6) フェニル C 1 ～ 6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換して

10 もよい）；

D7) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基、C 1 ～ 6 アルカノイル基、カルボキシ基、C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基、フェニル C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C 1 ～ 6 アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が 1 ～ 3 個置換していてもよい）；

D8) ナフチル基；

又は

D9) ピリジル基

20 を示す。

D10)  $R^7$  及び  $R^8$  は、これらが隣接する窒素原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記 (D10-1) ～ (D10-3) に示す飽和複素環基又は下記 (D10-4) ～ (D10-7) に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。

25 (D10-1) 一般式 (D a) で示されるピペラジニル基：



(ここで  $R^9$  は、

(Da1) 水素原子；

(Da2) C 1～6 アルキル基；

(Da3) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換してい

5 てもよい）；

(Da4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Da5) C 1～6 アルコキシカルボニル基；

10 (Da6) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

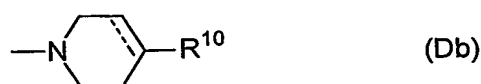
15 (Da7) フェニルC 3～6 アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい）；

又は

20 (Da8) フェニルC 1～6 アルキリデン置換アミノ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基が少なくとも1個置換していてもよい）

を示す。）；

(D10-2) 一般式 (D b) で示される基：



25 (式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>10</sup>は、

(Db1) 水素原子；

(Db2) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Db3) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基が少なくとも 1 個置換していてもよい) ;

又は

(Db4) フェニルアミノ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C

5 1 ~ 6 アルキル基が少なくとも 1 個置換していてもよい)

を示す。) ;

(D10-3) モルホリノ基;

(D10-4) インドリニル基 (インドリン環上には、少なくとも 1 個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

10 (D10-5) イソインドリニル基 (イソインドリン環上には、少なくとも 1 個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

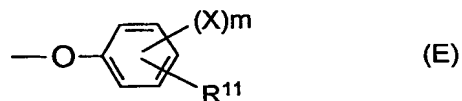
(D10-6) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環上には、少なくとも 1 個のハロゲン原子が置換していてもよい) ;

15 又は

(D10-7) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環上には、少なくとも 1 個のハロゲン原子が置換していてもよい)

を示す。)

20 一般式 (E) で表されるフェノキシ基:



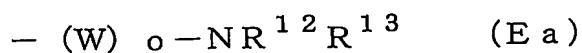
[式中、X はハロゲン原子又は置換基として C 1 ~ 6 アルキル基を有することのあるアミノ置換 C 1 ~ 6 アルキル基を示す。m は 0 ~ 3 の整数を示す。R<sup>11</sup> は、

25 E1) 水素原子;

E2) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基;

E3) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基;

E4) 一般式 (E a) で表される基:



(式中、Wは基-CO-又はC 1～6アルキレン基を示す。oは0又は1を示す。  
R<sup>1 2</sup>及びR<sup>1 3</sup>は同一又は異なって、

(Ea1) 水素原子；

(Ea2) C 1～6アルキル基；

5 (Ea3) C 1～6アルカノイル基；

(Ea4) C 1～6アルコキシカルボニル基；

(Ea5) フェニルC 1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基及びフェノキシ基〔フェニル環上には、置換基としてハロゲン

10 ン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい〕からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。また、C 1～6アルキル部分には、C 1～6アルコキシイミノ基が置換していてもよい。）；

15 (Ea6) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Ea7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ

20 シ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Ea8) ピリジル基（ピリジン環上には、少なくとも1個のハロゲン原子が置換していてもよい）；

(Ea9) フェニルC 1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC

25 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Ea10) フェノキシC 1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換して

いてもよい) ;

又は

- (Ea11) ベンゾイルC 1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン原子、ハロゲン置換もしくは未置換C 1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)

を示す。) ;

E5) イミダゾリル基 ;

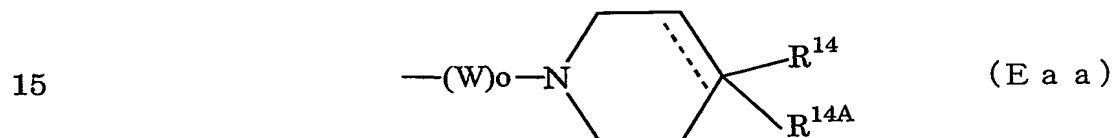
E6) トリアゾリル基 ;

- 10 E7) モルホリノ基 ;

E8) チオモルホリノ基 ;

E9) s-オキシドチオモルホリノ基 ;

E10) 一般式 (E a a) で示されるピペリジル基 :



- (式中、W及びoは前記に同じ。R<sup>14A</sup>は、水素原子、水酸基、C 1～6アルコキシ基又はフェニル基 [フェニル環上には、ハロゲン原子が置換していてもよい。] を示す。点線は二重結合であってもよいことを示す。点線が二重結合を示すときは、R<sup>14</sup>のみが置換しているものとする。R<sup>14</sup>及びR<sup>14A</sup>は、これらが隣接する炭素原子と共に互いに結合してC 1～4アルキレンジオキシ基を形成してもよい。R<sup>14</sup>は、

(Eaa1) 水素原子 ;

(Eaa2) C 1～6アルコキシカルボニル基 ;

- 25 (Eaa3) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン原子 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルキル基 ; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6アルコキシ基 ; C 1～4アルキレンジオキシ基 ; C 1～6アルコキシカルボニル基 ; シアノ基 ; C 2～6アルケニル基 ; ニトロ基 ; フェニル基 ; 置換基としてフェニル基、C 1～6アルキル基、カルバモイル基及びC 1～6アルカノイル基からなる